

Aus dem Institut für Rechtsmedizin der Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. W. Spann

Vergleichende quantitative morphometrische Untersuchung
von Zellgrößen, Kerngrößen und Kern/Plasma-Relation an
Leberparenchymzellen von "Alkoholikern" und "Kontrollen".

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin an
der Ludwig Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von

Annette-Ramona Rall

aus

Stuttgart

Jahr

1982

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität
München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. E.W. Liebhardt

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. W. Spann

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 10.04.1984

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. Einleitung	1
B. Die Leber	3
I. Makroskopische und mikroskopische Anatomie der Leber	
II. Die Leber als zentrales Stoffwechselorgan	
III. Alkoholmetabolismus in der Leber	
IV. Beschriebene alkoholbedingte makro- und mikropathologische Veränderungen der Leber	
C. Eigene Untersuchung	19
I. Material	
II. Herstellung der Präparate	
III. Protokollierte Daten	
IV. Altersverteilung	
V. Tabelle der prozentualen Anteile von Parenchym, Fett und Bindegewebe der "Alkoholiker"	
VI. Quantitative histologische Auswertung	
1. Meßanordnung	
2. Meßverfahren	
D. Ergebnisse	32
I. Tabellen der Mittelwerte und Verteilungen der Mittelwerte	
II. Zusammenhänge	
E. Diskussion	66
I. Kriterien für die Auswahl der Leberpräparate und ihre Einteilung in 4 Untersuchungsgruppen	
II. Meßverfahren	
III. Ergebnisse der Auswertungen	
F. Zusammenfassung	70
G. Literaturverzeichnis	71

A. EINLEITUNG

Die ersten geschichtlichen Hinweise auf den Alkoholkonsum des Menschen gehen zurück auf die Sumerer, die bereits vor 4000 Jahren in der Lage waren, alkoholische Getränke herzustellen. Als erste entdeckten die Araber im Mittelalter, daß der berauschende Stoff im Wein destilliert und dadurch konzentriert werden konnte. Sie nannten ihn Alkohol, "das Feinste von etwas".

Die Alkoholmengen, welche früher wie heute in vielen Ländern konsumiert werden, belegen seine Beliebtheit als Genuß- und Rauschmittel. Es gibt keine andere Rauschdroge, die der Mensch in einer Konzentration von bis zu 5 Promille in seinem Körper toleriert.

Die Ansicht, Alkohol sei unentbehrlicher Bestandteil der täglichen Nahrung, hat sich sehr lange gehalten. Noch bis vor einigen Jahren erhielt jeder Gemeine in der englischen Marine täglich 100 bis 150 g starken Rum, traditionsgemäß vor 11 Uhr vormittags.

Heute gelten 50 g reinen Alkohols als kritischer Grenzwert, seine gewohnheitsmäßige Überschreitung führt zu gesundheitlichen Schäden, was laut WHO-Definition bedeutet, daß das körperliche, seelisch-geistige und soziale Wohlbefinden gestört ist. Seit langem sind die gesundheitlichen Gefahren des chronischen Alkoholkonsums und seine Folgen für die Gesellschaft bekannt. Die Konsequenzen für den Einzelnen, sowie für die Gesellschaft mit ihren heute in der Bundesrepublik Deutschland lebenden 1,2 bis 1,6 Millionen Alkoholikern (davon 1/3 Frauen) und schätzungsweise 3 Millionen Gefährdeten (1980) wurden deutlich durch die wissenschaftliche Forschung belegt.

Erst im Jahre 1968 wurde in Urteilen des Bundesverfassungsgerichts der Alkoholismus als Krankheit anerkannt, womit erstmals rechtlich die Möglichkeit einer umfassenden Therapie geschaffen wurde.

Wichtig ist vor allem die Früherkennung des Alkoholismus, die auch heute noch erschwert wird durch die uncharakteristischen und vieldeutigen Symptome im Anfangsstadium dieser Krankheit. SCHMIDBAUER, VOM SCHEIDT (11); TESCHKE (13)

8. DIE LEBER

I. Makroskopische und mikroskopische Anatomie der Leber

Die Leber ist mit einem Gewicht von 1200 bis 1600 g das größte Organ des menschlichen Körpers, beim Erwachsenen macht sie ca. 1/50 des Körpergewichtes aus.

Von den zwei Leberlappen, die unterschiedlich schwer erkranken können, ist der rechte ungefähr 5 mal größer als der linke.

Die Leber ist gemischt endo- und mesodermaler Herkunft. Sie ist zum größten Teil, mit Ausnahme der pars affixa, vom visceralen Blatt des Peritoneums überzogen. Unter ihm liegt eine bindegewebige Kapsel (Glisson'sche Kapsel). Sie setzt sich von der Leberpforte als Gefäßscheide in das Innere fort und überzieht als feine, teilweise unterbrochene Platte die kleinen Leberläppchen. WALDEYER[®] (16)

Die arterielle Gefäßversorgung übernimmt die A. hepatica propria, die sich in der Leberpforte in je einen Ast für den rechten und den linken Lappen teilt. Diese geben die Aa. interlobares ab, die sich mit den Pfortadergefäßen im interlobären Bindegewebe verzweigen. Die A. hepatica propria dient einzig der Zuführung sauerstoffreichen Blutes an die Leberzellen (vasa privata). Ihre Unterbindung führt zur Minderung der Zellgröße, aber nicht zum Zelltod.

Die venöse Entsorgung geschieht durch die Vv. hepaticae. Sie entstehen aus den Vv. centrales innerhalb eines jeden Leberläppchens und ergießen sich über die Vv. sublobulares in die Sammelvenen. Mehrere Sammelvenen vereinigen sich zu Lebervenen und münden dann in die Vena cava inferior.

Als funktionelles Gefäß (vasa publica) führt die Vena portae nährstoffreiches Blut aus den unpaaren Verdauungsorganen in die Leber. Ihre Äste erreichen über die Vv. interlobares die Leberläppchen. Ein Verschuß führt nicht zur Leberzellschädigung.

In den Läppchenkapillaren oder Lebersinusoiden fließt gemischt arterielles und venöses Blut, sie stellen die ge-

meinsame Endstrecke der Vv. interlobulares und der A. hepatica dar. In ihnen mischt sich das Blut aus Leberarterie und Pfortader.

Die wichtigsten, am Aufbau der Leber beteiligten Zellelemente sind die epithelialen, polyedrisch geformten Parenchymzellen, die Hepatozyten. Sie sind zum besseren Kontakt mit dem vorbeiströmenden Blut in einzelliger Lage als Leberzellplatten angeordnet. Die normale Leber besteht aus 120 Billionen solcher Leberepithelzellen, sie sind die Träger der vielfältigen Funktionen dieses zentralen Stoffwechselorgans. Die Hepatozytenmasse stellt ca. 70 % der Gesamtlebermasse dar. Jeder Hepatozyt kann als kompartimentierte Einheit verstanden werden, er ist ausgerüstet mit zahlreichen funktionsspezifischen Organellen.

Die Zelle ist je nach ihrer Lage im Zellverband mit 6 bis 10 Flächen polyedrisch gestaltet, ihr Durchmesser schwankt zwischen 15 und 30 μ . Die in Form eines einschichtigen Plattengefüges angeordneten Epithelzellen garantieren, daß sich mindestens zwei Seiten der Leberzelle mit dem blutführenden Lebersinus in Kontakt befinden. An den Stellen, an denen sich die Leberzellen seitlich berühren, ist die Zellmembran glatt gespannt und nur an umschriebener Stelle zu einem Canaliculus eingebuchtet. Er dient der Ausscheidung. Zwischen diesen Leberzellplatten liegt der Kapillarraum der Sinus, er führt Blut der Pfortader sowie der A. hepatica. Das Sinuslumen ist mit Endothelzellen und Kupffer'schen Sternzellen locker ausgelegt. Um einen besseren Kontakt mit dem vorbeiströmenden Blut zu erzielen, sind die Hepatozyten zur Vergrößerung ihrer Oberfläche mit zottenartigen Ausstülpungen ausgestattet. Die Zotten ragen in den Dissé-Raum, einen engen Spalt, der die Leberzelle vom freien Sinuslumen trennt.

Das Zytoplasma der Leberzellen ändert sein Aussehen je nach dem augenblicklichen Funktions- und Speicherzustand der Zelle. Die Leberzellen unterliegen ständigen Veränderungen. Nach ca. 400 Tagen gehen die als Onkozyten

bezeichneten Altersformen der Hepatozyten zugrunde. Im Rahmen der physiologischen Zellerneuerung werden sie durch neue Zellen ersetzt.

Die Grundstruktur der Leber und nächsthöhere Funktionseinheit ist das zylindrische Leberläppchen. Ein Leberläppchen ist mehrere mm lang und besitzt einen Durchmesser von 0,8 bis 2,0 mm. Am Aufbau der Leber sind ca 80 000 bis 100 000 solcher Funktionseinheiten beteiligt. Jedes Leberläppchen wird aus radiär angeordneten Leberzellplatten aufgebaut und schließt eine zentral gelegene, axial verlaufende Zentralvene ein. Die Räume zwischen den Leberzellplatten beherbergen die Versorgungs- und Ausscheidungskanäle und das haltgebende Stützgewebe.

BUCHER (1); FRICK (6); (17)

II. Die Leber als zentrales Stoffwechselorgan

Die Leber ist die größte Drüse des Körpers und durch vielfältige Stoffwechselleistungen unentbehrlich. Sie nimmt die zentrale Stellung im Kohlehydratstoffwechsel ein, indem sie die aus dem Pfortaderblut entnommenen Kohlehydrate in Form von Glykogen speichert und sie bei sinkendem Blutzuckerspiegel wieder mobilisiert. Die Eiweißsynthese spielt eine wichtige Rolle: in der Leber werden die Albumine und die zur Blutgerinnung notwendigen Proteine wie Fibrinogen und Prothrombin synthetisiert.

Der Abbau, bzw. die Entgiftung körpereigener und körperfremder toxisch wirkender Substanzen wird in der Leber realisiert, z.B. durch Koppelung an Glukuronsäure oder Schwefelsäure werden vorher nicht eliminierbare Stoffe nierengängig gemacht. Hormone werden abgebaut.

Die Resorption von Lipiden aus dem Darm kann nur mit Hilfe des Gallesekrets, das im enterohepatischen Kreislauf in den Darm sezerniert und wieder resorbiert wird, geschehen. Ferner laufen über die Galle auch exkretorische Vorgänge, z.B. die Ausscheidung von Medikamenten und Gallefarbstoffen ab.

Aus zerfallenen Erythrozyten wird durch besonders spezialisierte, in den Leberkapillaren sitzende Zellen (Kupffer'sche Sternzellen) Eisen zurückgewonnen, Hämoglobin wird zu Bilirubin abgebaut.

Auch zur Harnstoffbereitung ist die Leber unentbehrlich: Im sog. Krebs-Zyklus wird der aus abgebauten Eiweißen anfallende Stickstoff zu wasserlöslichem Harnstoff und kann so ausgeschieden werden.

Die Vitaminspeicherungsfähigkeit der Leber ist besonders für die B-Vitamine und für das Vitamin K (Prothrombinsynthese) wichtig.

Nicht zuletzt ist die Leber mittels ihrer äthanolabbauenden Enzymsysteme verantwortlich für den Alkoholmetabolismus. BUDECKE (2); GEROK (5)

Alle oben aufgeführten physiologischen Stoffwechselleistungen können bei einer alkoholgeschädigten Leber im Sinne einer mehr oder weniger umfassenden Leberinsuffizienz in Mitleidenschaft gezogen sein. Bei progredientem Verlauf einer Alkoholkrankheit werden die Stoffwechselleistungen immer weiter eingeschränkt und münden schließlich in das Coma hepaticum.

III. Alkoholmetabolismus

Nach oraler Zufuhr wird Alkohol nahezu vollständig vom oberen Gastrointestinaltrakt resorbiert.

Äthanol ist in Wasser und in Fetten sehr gut löslich, das ermöglicht ihm das Eindringen in fast jede Zelle des Körpers. Im weiteren Verlauf stellt sich deshalb rasch ein Verteilungsgleichgewicht zwischen Blutplasmaspiegel und den verschiedenen Geweben ein.

Zentralorgan für den Alkoholmetabolismus ist die Leber, lediglich 2 - 10 % des aufgenommenen Alkohols werden unverändert über Nieren und Lungen ausgeschieden. GEROK (5)

III. 1. Enzymatische Abbauege unter physiologischen Bedingungen und nach chronischer Alkoholzufuhr in der Leber

Äthanol wird mittels Alkoholdehydrogenase (ADH), MEOS (microsomal ethanol oxidizing system), und Katalase zu Acetaldehyd oxidiert.

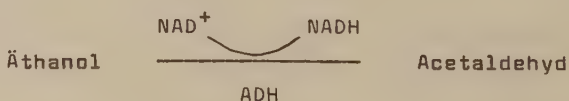
Die Oxidation von Acetaldehyd zu Acetat, bzw. Acetyl-Coenzym A, erfolgt mit Hilfe der Acetaldehyddehydrogenase. FEUERLEIN (4)

ADH

Es handelt sich um kein einheitliches Enzym, sondern um mehrere Isoenzyme und ein atypisches Enzym.

Das pH-Optimum liegt weit im alkalischen Bereich, beim atypischen Enzym dagegen im physiologischen Bereich.

Die Äthanoloxidation beginnt mit der Bildung eines Tertiärkomplexes, bestehend aus NAD^+ , Äthanol und ADH. Durch die Übertragung des Wasserstoffs vom Äthanolmolekül auf NAD^+ kommt es unter Freisetzung des Enzyms zur Bildung von Acetaldehyd.



Unter physiologischen Bedingungen ist die durch ADH katalysierte Reaktion der quantitativ wichtigste Weg des Äthanolabbaus in der Leber.

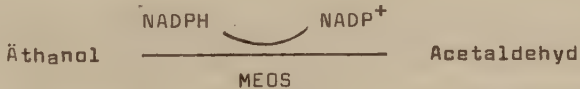
Unter chronischem Alkoholkonsum verändert sich die Aktivität des Enzyms nicht wesentlich. Andererseits wurden auch schon erhöhte oder erniedrigte ADH-Aktivitäten gefunden. TESCHKE (13)

Die Höhe der ADH-Aktivität spielt für die Äthanolabbaurate keine wesentliche Rolle, da die ADH-vermittelte Reaktion nicht geschwindigkeitsbestimmend ist. Es hängt vielmehr von der NADH-Reoxiderationsrate ab, wie aktiv ADH beim Äthanolabbau wirken kann.

MEOS

Es handelt sich um ein in der Mikrosomenfraktion der Leberzellen lokalisiertes Enzymsystem, sein pH-Optimum liegt im physiologischen Bereich.

In Anwesenheit von NADPH und molekularem Sauerstoff wird Äthanol in Acetaldehyd überführt:



Das Reaktionsprinzip ist demjenigen anderer mikrosomaler arzneimittelabbauender Enzyme ähnlich, wodurch sich die Interaktion zwischen Arzneimittel- und Alkoholwirkung erklärt.

Bei chronischer Alkoholfuhr reagieren die Leberzellen schon frühzeitig mit einer adaptativen Proliferation des Endoplasmatischen Retikulums, in dem sich das MEOS befindet. Im Rahmen dieser strukturellen Veränderung erfährt das Enzymsystem eine Aktivitätssteigerung, unabhängig vom Vorhandensein der ADH oder der Katalase.

Daraus folgt, daß das MEOS im Gegensatz zur Katalase und wahrscheinlich auch im Gegensatz zum ADH induzierbar ist und allein verantwortlich scheint für die anfängliche

Toleranzsteigerung bei chronischem Alkoholkonsum.

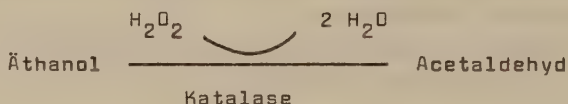
Der ADH-unabhängige Äthanolabbauweg ist für den gesteigerten Alkoholmetabolismus verantwortlich und erklärt das Phänomen, daß Alkoholiker den Alkohol schneller abbauen können als Normalpersonen. FEUERLEIN (4)

Eine Mitbeteiligung der ADH kann zum gegenwärtigen Zeitpunkt jedoch nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden. TESCHKE (13)

Katalase

Die Katalase ist ein tetrameres Enzym, bestehend aus vier Haemgruppen und vier subunits. Ihr pH-Optimum liegt bei 5,5. Lokalisiert ist dieses Enzym in den Peroxysomen der Leberzellen.

Sie spaltet H_2O_2 in H_2O und Sauerstoff, Äthanol wird als Wasserstoffdonator in Anwesenheit von H_2O_2 peroxidiert.



Der Unterschied gegenüber der ADH und dem MEOS liegt in ihrer Substratspezifität und in den Kofaktoren.

Die Katalase spielt unter physiologischen Bedingungen keine wesentliche Rolle beim Äthanolabbau.

Bei chronischem Alkoholabusus erfährt sie keine Aktivitätsänderung. LIEBER (8); TESCHKE (13)

Acetaldehyd-Dehydrogenase

Acetaldehyd wird in der Leber nahezu vollständig zu Acetat oxidiert. Beteiligt sind mindestens zwei NAD^+ -abhängige Aldehyddehydrogenasen: eine mitochondriale, gekennzeichnet durch ihre niedrige Michaelis-Konstante und damit durch ihre hohe Affinität zum Substrat, und eine im Zytoplasma lokalisierte Dehydrogenase mit relativ hoher Michaelis-Konstante.

Verantwortlich für den Acetaldehydabbau ist vor allem die mitochondriale Form.

Unter chronischem Alkoholkonsum verringert sich die Aktivität der mitochondrialen Dehydrogenase, auch dann, wenn zusätzlich andere physiologische Substrate anfallen. Zurückgeführt wird dieses Phänomen auf die allgemein nach chronischer Alkoholzufuhr herabgesetzte NADH-Reoxidationsfähigkeit der Lebermitochondrien; die Leber-Redox-Systeme werden zuungunsten ihrer Oxidationskapazität verändert, die Mitochondrien geschädigt. LIEBER (8); TESCHKE (13)

III. 2. Die Bedeutung der alkoholabbauenden Enzyme für die Entstehung alkoholbedingter Leberveränderungen

Der Abbau von Äthanol durch ADH und von Acetaldehyd durch Acetyl-DHG führt zu einer gesteigerten NADH-Produktion und somit zu einem Anstieg des NADH/NAD^+ - Quotienten. LIEBER (8) Die Veränderung des intrazellulären Redoxzustandes steigert die Konzentration von alpha-Glyzerophosphat in der Leberzelle, es kommt über eine beschleunigte Veresterung mit Fettsäuren zu einer Anhäufung von Triglyzeriden in der Leber. Die Triglyzeridsynthese nimmt auf Kosten der Synthese von Phospholipiden zu. GEROK (5)

Neben der gesteigerten Synthese und Veresterung der Fettsäuren findet sich auch eine Störung der Fettsäure-Oxidation. Es kommt nach chronischer Alkoholzufuhr zu einer elektronenmikroskopisch und biochemisch nachweisbaren Mitochondrienschädigung, dadurch zur Blockierung des Zitronensäurezyklus, in dem normalerweise die Fettsäure-Oxidation stattfindet. Vermehrte Alkoholzufuhr zieht über die oben genannten Mechanismen der ER-Proliferation und Enzyminduktion des MEOS einen vermehrten Alkoholumsatz nach sich: Es kommt zur Anhäufung des lebertoxischen Acetaldehyds, welches vor allem die Mitochondrien schädigt. Infolge der Mitochondriendegeneration ist die mitochondriale Acetyl-DHG vermindert, so daß die Acetylaldehydkonzentration immer weiter zunimmt. Es kommt zu einem Circulus vitiosus, der

die Leberschädigung weiter unterhalten kann. TESCHKE (13)
Durch die Oxidation des Alkohols und Reoxidation der
Kofermente werden bei einem durchschnittlichen Abbau von
1,5 g Alkohol/kg Körpergewicht etwa 85% des gesamten
Sauerstoffverbrauchs der Leber in Anspruch genommen.
GEROK (5)

Der so durch den vermehrten Alkoholmetabolismus entstehende
Sauerstoffmangel verursacht eine Störung zahlreicher physio-
logischer Prozesse des intermediären Stoffwechsels und er-
klärt eine Reihe diesbezüglicher Entgleisungen.

IV. Beschriebene alkoholbedingte makro- und mikropathologische Veränderungen der Leber

IV. 1. Alkoholische Fettleber

Die Fettleber ist der häufigste alkoholbedingte Leberschaden.

Makroskopisch zeigt sich ein vergrößertes Organ mit glatter Oberfläche und teigiger Konsistenz. Durch Neutralfettablagerungen kommt die tiefgelbe Farbe zustande. EDER (3) Elektronenmikroskopische Befunde zeigen eine Proliferation des Endoplasmatischen Retikulums (als Zeichen der Enzyminduktion), Zerstörung der mitochondrialen Cristae, auch Schwellung und Entstellung der Mitochondrien.

TESCHKE (13)

Die alkoholische Fettleber ist die erste lichtmikroskopisch nachweisbare Leberzellveränderung, die schon nach wenigen Wochen chronischen Alkoholmißbrauchs entwickelt sein kann. Man findet eine histologisch sichtbare Anhäufung von Triglyzeriden in den Hepatozyten bei einem Fettanteil des Leber-Trockengewichts von über 6 % (normal: 2 - 5 %). Das Fett wird in Form tropfenförmiger Ablagerungen im Zytoplasma sichtbar, zunächst feintropfig, mit zunehmendem Fettgehalt großtropfig. Am Ende ist die Zelle ausgefüllt von einem großen Fett-Tropfen, der degenerierte Kern wird an die Peripherie gedrückt. Sind mehr als 50 % der Leberzellen auf diese Weise beteiligt, spricht man von "Fettleber". Verfettete Leberzellen können herdförmig oder diffus auftreten. EDER (3)

Bereits in diesem Stadium finden sich in 40 % der Fälle zusätzliche Veränderungen im Bereich der Zentralvenen der Leberläppchen, die als "zentrale hyaline Sklerose" bezeichnet werden.

Besonders bei der alkoholinduzierten Fettleber beschränkt sich das Ausmaß der Schädigung nicht nur auf großtropfige Verfettung der Zellen, sondern es finden sich schon vereinzelt Zelluntergänge und reaktiv entzündliche Veränder-

ungen. TESCHKE (13)

Die alkoholische Fettleber hat eine gute Prognose und heilt bei konsequenter Alkoholkarenz mit restitutio ad integrum aus.

Für die Pathogenese der alkoholischen Fettleber sind mehrere Faktoren ausschlaggebend. Durch den Alkohol kommt es zu einer Aktivierung der Fettgewebslipase, also zur Lipolyse in den Fettdepots, zur Hyperlipidämie und anschließenden Fettablagerung in den Leberzellen. Die Leberzelle selbst baut vermehrt Fettsäuren auf; durch das Ansteigen des NADH/NAD^+ - Quotienten aus der Acetyl - Coenzym A Produktion hat sie kaum mehr Wasserstoffrezeptoren für andere wichtige oxidative Vorgänge zur Verfügung. Die Zelle versucht diesen Mangel auszugleichen, indem sie NADH wieder freimacht durch Bildung von Fettsäuren aus Acetyl-Coenzym A und Wasserstoff.

Der Fettsäurespiegel wird zusätzlich noch erhöht durch die Störung der Fettsäure-Oxidation als Folge der Mitochondrienschädigung. FEUERLEIN (4)

Der Alkoholiker substituiert zwar isocalorisch durch Alkohol, hat aber einen Mangel an lipotropen Substanzen.

EDER (3)

IV. 2. Alkohol-Hepatitis

Auf dem Boden einer alkoholbedingten Fettleber entsteht bei fortgesetztem Alkoholabusus eine Alkohol-Hepatitis.

Makroskopisch findet man eine Vergrößerung der Leber mit derber Konsistenz, etwas unebener Oberfläche mit häufig ausgebildeter Kapselfibrose. EDER (3)

Das elektronenoptische Bild zeigt ausgeprägte Mitochondrienschäden in Form von Schwellung, sog. Riesenmitochondrien.

Im lichtmikroskopischen Befund bietet die entzündlich veränderte Fettleber ein buntes Bild: neben verfetteten Parenchymzellen finden sich Leberzelldegenerationen in unterschiedlicher Ausprägung und Gestalt: teils acidophile

Schrumpfung, teils hydropische Schwellung der Zellen neben disseminierten Einzelzellnekrosen. Vereinzelt alkoholisches Hyalin (Mallory-Körper). Die Sternzellen erscheinen proliferiert, vielfach finden sich Eisenablagerungen. Die zugrundegehenden Leberzellen werden von Leukozyten umgeben und abgebaut, die Periportalfelder sind entzündlich infiltriert. Die beschriebenen Veränderungen sind diffus über die Lobuli verteilt.

Mit zunehmender Entzündung bildet sich die Leberzellverfettung zurück, sie kann schließlich ganz fehlen.

EDER (3); TESCHKE (13); LÜDERS (9)

Die akute Alkohol-Hepatitis hat eine hohe Letalität aufgrund der möglichen Ausbildung eines Leberkomas mit seinen Komplikationen.

Vom Verlauf her unterscheidet man eine chronisch-persistierende von einer chronisch-aggressiven Form. Bei der Erstgenannten bleiben die periportal entzündlichen Infiltrationen bestehen. Die Läppchenstruktur bleibt erhalten, es findet sich eine geringgradige Fibrose. Die Prognose ist gut, eine Heilung im Sinne der restitutio ad integrum allerdings nicht gegeben. Die chronisch-aggressive verlaufsform zeichnet sich durch das Übergreifen der periportal Infiltrationen auf angrenzende Bezirke aus, sog. Mottenfraßnekrosen. Es kommt zur Bildung von intralobären Septen und

zur Zerstörung der Läppchenstruktur. Bei Weiterfortschreiten kann die Entwicklung bis hin zu entepithelialisierten Parenchymbezirken in eine chronisch sklerosierende alkoholische Hepatitis einmünden, die zum Vorläufer der progredienten Leberzirrhose wird. Die Prognose ist als schlecht anzusehen. EDER (3); TESCHKE (13); LEEVY (7)

Die Pathogenese der Alkohol-Hepatitis ist noch umstritten. Eine Ursache für die chronisch-aggressive Form, die für den fortschreitenden Untergang des Leberparenchyms verantwortlich zu machen wäre, ist noch nicht bekannt.

Man vermutet einen durch wiederholte Gaben größerer Alkoholmengen sich selbst verstärkenden Prozeß. Auch immunologische Vorgänge werden in Betracht gezogen: Danach wird eine Autoaggressionskrankheit postuliert, deren Auslöser eine rezidivierende toxische Leberzellschädigung, wie sie bei chronischem Alkoholabusus gegeben ist, darstellen soll. FEUERLEIN (4)

IV. 3. Alkoholische Leberzirrhose

Die Entstehung einer Leberzirrhose ist Zeichen eines Spätstadiums der geschädigten Leber. Die möglichen Ursachen sind vielfältig. Der alkoholbedingte toxische Leberschaden ist also nur eine Ursache von vielen und auch nicht streng einer bestimmten Zirrhoseform zuzuordnen. Bevorzugt entsteht auf dem Boden einer chronisch-aggressiven alkoholbedingten Hepatitis eine portale (septale) Zirrhose. EDER (3)

Makroskopisch gesehen ist die Leber hart, meist verkleinert, von relativ gleichmäßig konfigurierten stecknadelkopf- bis erbsengroßen Knoten durchsetzt. Zwischen den Knoten zieht sich ein feines, grau-weißes Netzwerk aus Bindegewebe durch das Organ.

Mikroskopisch werden die durch entzündliche Septen in kleinste Felder zerlegten Lobuli sichtbar. Jedes Feld kann im Sinne einer Regeneration wuchern und kleine, gleichmäßige Knoten bilden. Diese Regeneratknoten umfassen nur Teile ehemaliger Lobuli, sie enthalten keine Portalfelder oder Zentralvenen. Deshalb werden sie als Pseudolobuli bezeichnet. Der charakteristische Umbau erfaßt die ganze Leber, verfettete Zellen werden kaum noch gesehen. EDER (3) Pathogenetisch gesehen ist die Verfettung des Leberparenchyms mit entzündlicher Reaktion (Alkohol-Hepatitis) der Wegbereiter einer alkoholbedingten Zirrhose. Hinzu kommen die direkte hepatotoxische Schädigung durch chronischen Alkoholabusus sowie nutritive Schäden durch das Ernährungsverhalten des Alkoholikers.

Der Verlauf einer Leberzirrhose ist progredient mit eventuell langen Kompensationsphasen. Nur in Einzelfällen bleibt die Zirrhose stationär. Die Komplikationen ergeben sich einerseits aus der portalen Hypertension mit Ösophagusvarizen, aus denen tödliche Blutungen entstehen können. Andererseits kann die fortschreitende Zerstörung des Leberparenchyms bis zum Coma hepaticum führen.

Außerdem treten bei alkoholtoxischen Leberzirrhosen vermehrt primäre Leberzellcarcinome auf. EDER (3); LÜDERS (9) Nach 15-jährigem Alkoholabusus tritt allerdings nur in 51 % der Fälle eine Leberzirrhose auf. Dieser überraschend niedrige Prozentsatz konnte auch tierexperimentell bestätigt werden, so daß genetische Faktoren bei der Entstehung einer Zirrhose eine Rolle spielen dürften. Auch hormonelle Faktoren sind relevant: Die Leber der Frau reagiert wesentlich empfindlicher auf Alkohol als die des Mannes. So findet man bei Frauen nach täglichem Konsum von 70 g Alkohol eine Verhundertfachung des Zirrhoserisikos, während es sich bei Männern lediglich verzehnfacht. TESCHKE (13)

C. EIGENE UNTERSUCHUNG

I. Material

Die Leberpräparate für unsere Untersuchungen stammen aus dem Sektionsgut des Institutes für Rechtsmedizin der Universität München.

Ausgewählt wurden die Organe von 50 "Alkoholikern" und 50 "Kontrollen" nach folgenden Kriterien:

1. Keine Anzeichen für postmortale Verwesung oder Fäulnis
2. Alter zwischen 26 Jahren und 69 Jahren
3. Kein chronisch zehrendes Leiden
4. Kein stationärer Krankenhausaufenthalt

Eine genauere Einteilung der "Alkoholiker" erfolgte nach folgenden Gesichtspunkten:

1. Alkoholanamnese (aus dem Polizeibericht)
 2. Histologischer Leberbefund
- | | |
|------------|----------------------|
| Gruppe I | Fettleber (n = 30) |
| Gruppe II | Fettzirrhose (n = 9) |
| Gruppe III | Zirrhose (n = 11) |

Bei den Kontrollen wurde sichergestellt:

1. In der Anamnese kein Hinweis auf chronischen Alkoholkonsum (aus dem Polizeibericht)
2. Kein pathologischer Leberbefund

II. Herstellung der Präparate

Die Organe wurden durch die Sektion in typischer Weise entnommen. Die Präparate wurden gewässert, in einer aufsteigenden Alkoholreihe entwässert und in Aceton gehärtet. Dabei wurden folgende Konzentrationen und Zeiten eingehalten:

H ₂ O	24 Std.
Alkohol 70 %	24 Std.
Alkohol 80 %	48 Std.
Alkohol 98 %	24 Std.
Alkohol/Aceton	24 Std.
1 : 1	
Aceton 100 %	12 Std.

Die Gewebsstückchen wurden nun 12 Stunden bei 60 Grad Celsius in Paraplast gelegt, anschließend in Paraffin ausgegossen und mit dem Mikrotom in 5 μ dünne Scheiben geschnitten. Die Dünnschnitte wurden anschließend H.E. gefärbt.

III. Protokollierte Daten

Zu den untersuchten Leberpräparaten wurden folgende Daten protokolliert:

(Tabellen C/1 bis C/4)

- Alter
- Beruf
- Todesursache

Tabelle C/1:

Allgemeine Daten "Kontrollen"

Leber-Nr.	Alter (Jahre)	Beruf	Todesursache
K 2	33	Kfz-Mechaniker	Ertrinken
K 3	44	Bäckermeister	Atyp.Erhängen
K 5	51	Werkmeister	Herzversagen
K 7	42	Schreiner	Atyp.Erhängen
K 8	66	-	Herzversagen
K 9	38	Maurer	Herzversagen
K 11	32	-	Herzbeutelamponade
K 12	43	Hilfsarbeiter	Koronarthrombembolie
K 13	49	Angestellter	Herzversagen
K 14	44	Rentner	Anat.nicht nachweisbar
K 15	45	Koch	Koronarthrombembolie
K 16	35	-	Kreislaufversagen
K 18	46	Hausmeister	Koronarthrombembolie
K 20	46	Schneider	Herzversagen
K 22	36	Bautechniker	Herzversagen
K 26	46	Metzgermeister	Vergiftung (Pflanzengift)
K 28	34	Zeichner	Koronarthrombembolie
K 29	64	-	-
K 30	41	Möbelpacker	Koronarthrombembolie
K 31	57	Rentner	Herzversagen
K 32	51	Angestellter	Ertrinken
K 34	28	-	Ertrinken
K 35	38	Maurer	Blitzschlag
K 36	66	Rentner	Traumat.Schock
K 37	32	-	Ersticken d.Aspiration
K 38	40	Frührentner	Ertrinken
K 39	48	Hilfsarbeiter	Herzversagen
K 40	39	Hilfsarbeiter	Koronarverschluß
K 41	49	Arbeiter	Tablettenvergiftung
K 42	39	-	-
K 43	39	Hilfsarbeiter	Stromtod
K 45	37	-	Kreislaufversagen

Leber-Nr.	Alter (Jahre)	Beruf	Todesursache
K 46	53	Möbelpacker	Herzinfarkt
K 47	42	-	Anat.nicht nachweisbar
K 48	42	Fliesenleger	CO-Vergiftung
K 49	50	-	Tox.Kreislaufversagen
K 50	29	-	Tablettenvergiftung
K 51	53	Bahnpolizist	Ertrinken
K 52	47	Hilfsarbeiter	Lungenembolie
K 53	53	Monteur	Koronarthrombembolie
K 54	51	Angestellter	Herzschuß
K 55	42	-	Anat.nicht nachweisbar
K 56	35	-	Ertrinken
K 57	40	-	Verbluten
K 58	62	-	Koronarthrombembolie
K 59	66	Rentner	Herzversagen
K 60	38	Bauarbeiter	Anat.nicht nachweisbar
K 61	60	Rentner	Herzversagen
K 62	50	Rentner	Traum.Schock
K 63	38	Rentner	Herzversagen

Tabelle C/2: Allgemeine Daten "Alkoholiker" Gruppe I

Leber- Nr.	Alter (Jahre)	Beruf	Todesursache
A 2	33	Malergehilfe	Koronarverschluß
A 3	44	Arbeiter	Rauchvergiftung
A 7	42	Fliesenleger	Herzbeutelamponade
A 11	32	-	Ersticken d. Aspiration
A 13	38	Maler	Ersticken d. Aspiration
A 14	44	Telefonist	Erhängen
A 19	29	-	Kreislaufversagen
A 21	54	Rentner	Herzversagen
A 26	45	Journalist	Tablettenvergiftung
A 27	52	Betriebsleiter	Herzversagen
A 28	33	Einschaler	Anat. nicht nachweisbar
A 29	65	Rentner	Atyp. Erhängen
A 30	41	Gerüstbauer	Herzversagen
A 31	55	-	Anat. nicht nachweisbar
A 32	51	Rentner	Herzversagen
A 33	65	Angestellter	Herzversagen
A 34	29	-	Traumat. Schock
A 35	37	Friedhofsang.	CO-Vergiftung
A 37	32	-	Verbluten
A 40	40	Elektriker	Tabl./Alkoholvergiftung
A 43	40	Schreiner	Ertrinken
A 45	36	Ingenieur	Kreislaufversagen
A 46	53	-	Herzversagen
A 50	29	Hilfsarbeiter	Erhängen
A 54	52	Rentner	Herzversagen
A 55	43	Hilfsarbeiter	Ertrinken
A 56	36	Wachmann	Herzversagen
A 59	69	Rentner	Tabl./Alkoholvergiftung
A 60	38	Frührentner	Herzversagen
A 61	40	Angestellter	Tablettenvergiftung

Tabelle C/3: Allgemeine Daten "Alkoholiker" Gruppe II

Leber-Nr.	Alter (Jahre)	Beruf	Todesursache
A 9	37	Küchenhelfer	Traumat.Schock
A 12	42	-	Herzversagen
A 15	44	Stadtstreicher	Kreislaufversagen
A 16	35	Beamter	Oesophagusvarizenblutung
A 17	38	Elektromeister	Tablettenvergiftung
A 25	38	Baugesch.inhaber	Herzversagen
A 39	32	Kraftfahrer	Leberversagen
A 49	50	Angestellter	Erhängen
A 52	47	Zimmerer	Kreislaufversagen

Tabelle C/4: Allgemeine Daten "Alkoholiker" Gruppe III

Leber-Nr.	Alter (Jahre)	Beruf	Todesursache
A 5	49	Rentner	Tablettenvergiftung
A 18	46	Facharbeiter	Herzversagen
A 20	47	Maurer	Kreislaufversagen
A 22	37	Gelegenheitsarb.	Herzversagen
A 38	41	-	Tablettenvergiftung
A 44	26	-	Oesophagusvarizenblutung
A 47	41	Angestellter	Kreislaufversagen
A 48	41	Bauhelfer	Koronarverschluß
A 51	54	-	Ersticken
A 53	54	Wagenpfleger	Atyp.Erhängen
A 57	62	Rentner	Herzversagen

IV. Altersverteilung

der "Alkoholiker" und "Kontrollen"

Die Altersverteilung streut bei den "Alkoholikern" (Abbildung 1) von 26 bis 69 Jahren, bei den "Kontrollen" (Abbildung 2) von 28 bis 66 Jahren.

Der Mittelwert für "Alkoholiker" liegt bei 43 Jahren, für "Kontrollen" bei 45 Jahren.

Die Altersverteilung der "Alkoholiker" entspricht in etwa der der "Kontrollen".

Abbildung 1

ALTERSVERTEILUNG "ALKOHOLIKER"

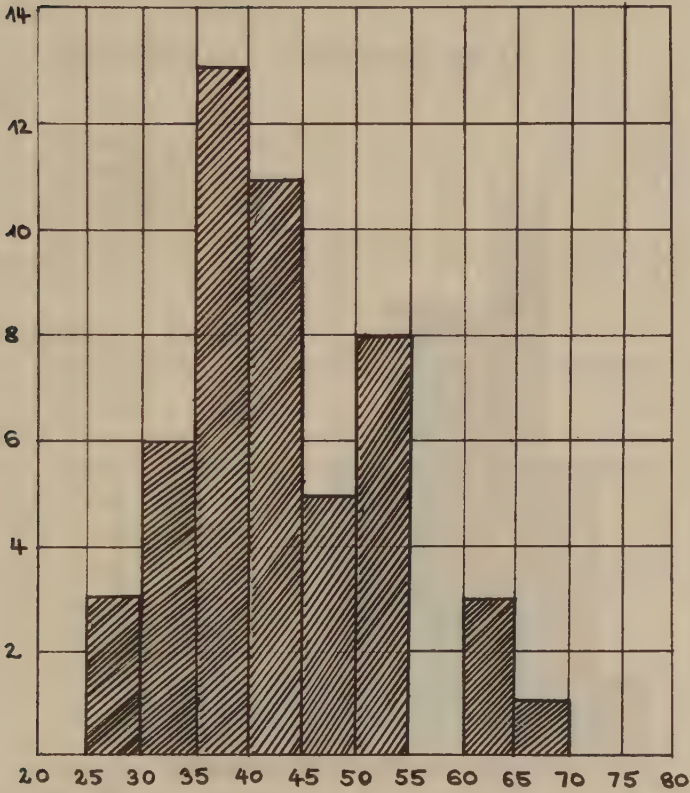
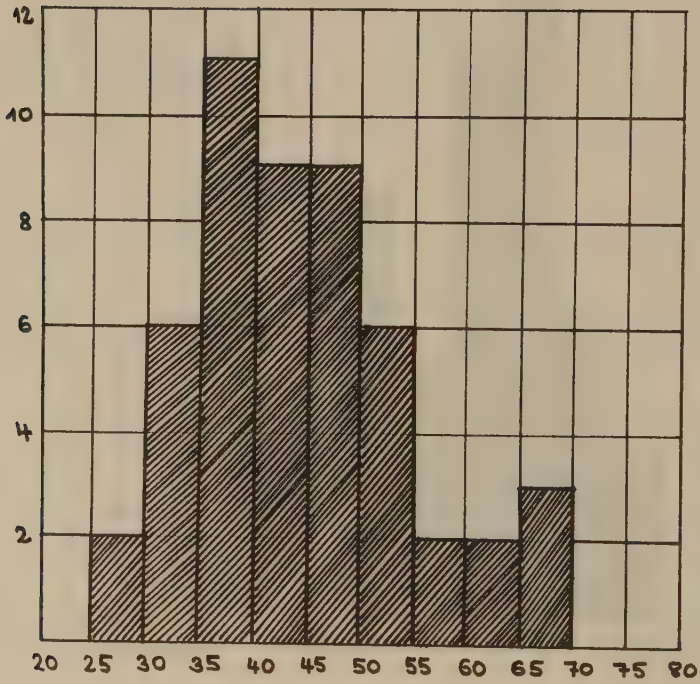


Abbildung 2

ALTERSVERTEILUNG "KONTROLLEN"



V. Tabelle der prozentualen Anteile von Parenchym, Fett
und Bindegewebe der "Alkoholiker"

"Alkoholiker" gesamt:

P: 35,8 %

F: 14,5 %

BG: 49,7 %

"Alkoholiker" Gruppe I:

P: 38,1 %

F: 15,1 %

BG: 46,8 %

"Alkoholiker" Gruppe II:

P: 20,1 %

F: 25,5, %

BG: 54,4 %

"Alkoholiker" Gruppe III:

P: 41,5 %

F: 4,5 %

BG: 53,9 %

VI. Quantitative histologische Auswertung

1. Meßanordnung

Die zur Gewinnung der Werte verwendete Meßanordnung bestand aus folgenden Geräten:

- Stichproben-Mikroskop WILD M 501
- Zeichentubus nach Treffenberg
- Verlängerungsspiegel
- Weitwinkel-Meßokular mit Strichplatte und Teilung für stereologische Messungen nach WEIBEL
- Elektronisches Planimeter MDP-AMO 2 (Kontron), bestehend aus dem Prozeßrechner DIGIPLAN, magnetostruktivem Meßblatt und Auswertstift mit Leuchtdiode.

2. Meßverfahren

Die Leuchtdiode des Auswertstiftes wird über Zeichentubus und Verlängerungsspiegel in das mikroskopische Bild eingespiegelt. Die Strukturen des mikroskopischen Bildes, die Schnittflächen der Leberparenchymzellen und ihrer Zellkerne, können vom Beobachter direkt unter Sichtkontrolle auf dem Meßblatt nachgezeichnet werden.

In der vorliegenden Untersuchung wurde mit einer Vergrößerung von 1000-fach (Objektiv 100x, Okular 10x, Zoomtubus 1,25x) in Ölimmersion gearbeitet. Die Eigenvergrößerung des Systems Zeichentubus und Verlängerungsspiegel wurde mit Hilfe eines Mikrometers (2mm in 200 Teilen) gemessen und zusammen mit der mikroskopischen Vergrößerung als Korrekturfaktor in das DIGIPLAN eingegeben.

Der Prozeßrechner errechnete nun die Schnittfläche der gemessenen Zelle und ihres Kerns in Quadratmikrometern. Die so gewonnenen Werte wurden vom Schnelldrucker auf Thermo-papierstreifen ausgedruckt.

Die Leberparenchymzellen wurden nach folgenden Kriterien ausgewählt:

- Mittlere Anfärbung
- Gut sichtbare Begrenzung von Zelle und Kern

Die Messungen wurden an 50 Zellen eines Präparates durchgeführt, wobei Leberzellen aus möglichst allen Teilen des Präparates in ihrer größten Schnittfläche erfaßt wurden. Anschließend wurden die Meßdaten zur rechnerischen Verarbeitung in einen Computer (WANG 2200 c) eingespeichert.

D. ERGEBNISSE

I. 1. Tabelle D/1:

Meßergebnisse "Kontrollen"

Leber - Nr.	mittlere Zellgröße	mittlere Kerngröße	mittlere Kern/Plasma- Relation
K 2	311	43	0.142
K 3	405	52	.132
K 5	287	39	.137
K 7	285	31	.111
K 8	376	50	.133
K 9	346	31	.092
K 11	334	34	.105
K 12	275	43	.173
K 13	260	35	.140
K 14	318	41	.132
K 15	406	51	.126
K 16	341	45	.134
K 18	274	42	.161
K 20	311	31	.102
K 22	691	79	.116
K 26	225	23	.104
K 28	611	94	.181
K 29	271	42	.159
K 30	292	43	.153
K 31	283	40	.144
K 32	283	30	.110
K 34	242	44	.190
K 35	311	31	.102
K 36	314	34	.111
K 37	656	71	.113
K 38	319	38	.123
K 39	251	41	.167
K 40	668	88	.134
K 41	343	41	.122
K 42	299	37	.124

Leber- Nr.	mittlere Zellgröße	mittlere Kerngröße	mittlere Kern/Plasma- Relation
K 43	357	37	0.108
K 45	698	82	.120
K 46	266	30	.112
K 47	576	84	.152
K 48	341	31	.096
K 49	313	27	.089
K 50	336	35	.108
K 51	344	47	.138
K 52	431	54	.130
K 53	296	37	.128
K 54	308	36	.118
K 55	595	62	.113
K 56	254	26	.108
K 57	274	31	.125
K 58	314	40	.128
K 59	215	34	.164
K 60	427	47	.116
K 61	260	31	.117
K 62	316	33	.104
K 63	380	44	.115

Tabelle D/2: Meßergebnisse "Alkoholiker" Gruppe I

Leber- Nr.	mittlere Zellgröße	mittlere Kerngröße	mittlere Kern/Plasma- Relation
A 2	163	22	0.139
A 3	182	20	.115
A 7	173	22	.131
A 11	182	37	.209
A 13	202	31	.158
A 14	181	26	.145
A 19	162	26	.162
A 21	167	23	.138
A 26	136	21	.160
A 27	211	33	.155
A 28	185	27	.150
A 29	184	23	.130
A 30	175	34	.190
A 31	199	30	.164
A 32	171	28	.164
A 33	222	34	.156
A 34	203	34	.132
A 35	205	25	.125
A 37	162	24	.148
A 40	218	27	.128
A 43	238	31	.135
A 45	163	19	.119
A 46	201	27	.143
A 50	215	29	.139
A 54	223	30	.136
A 55	183	31	.173
A 56	221	37	.168
A 59	233	38	.159
A 60	192	30	.162
A 61	194	31	.161

Tabelle D/3: Meßergebnisse "Alkoholiker" Gruppe II

Leber-Nr.	mittlere Zellgröße	mittlere Kerngröße	mittlere Kern/Plasma-Relation
A 9	155	27	0.183
A 12	114	14	.139
A 15	147	20	.141
A 16	193	21	.114
A 17	172	22	.129
A 25	171	23	.134
A 39	190	19	.103
A 49	147	18	.126
A 52	192	28	.147

Tabelle D/4: Meßergebnisse "Alkoholiker" Gruppe III

Leber-Nr.	mittlere Zellgröße	mittlere Kerngröße	mittlere Kern/Plasma-Relation
A 5	266	41	0.151
A 18	233	37	.159
A 20	164	23	.141
A 22	188	22	.118
A 38	145	23	.164
A 44	191	20	.109
A 47	159	23	.145
A 48	233	38	.167
A 51	209	37	.178
A 53	243	37	.152
A 60	192	30	.162

2. Mittelwerte

Für "Kontrollen" und "Alkoholiker" gesamt, sowie "Alkoholiker" Gruppen I - III, wurden die Mittelwerte der mittleren Zellschnittflächen, der mittleren Kernschnittflächen und der mittleren Kern/Plasma-Relation berechnet (Abbildungen 3 bis 5).

"Kontrollen"

Mittlere Zellschnittfläche:	360,15
Mittlere Kernschnittfläche:	44,36
Mittlere Kern/Plasma-Relation:	0,128

"Alkoholiker" gesamt

Mittlere Zellschnittfläche:	187,30
Mittlere Kernschnittfläche:	27,14
Mittlere Kern/Plasma-Relation:	0,147

"Alkoholiker" Gruppe I

Mittlere Zellschnittfläche:	189,57
Mittlere Kernschnittfläche:	28,07
Mittlere Kern/Plasma-Relation:	0,150

"Alkoholiker" Gruppe II

Mittlere Zellschnittfläche:	164,11
Mittlere Kernschnittfläche:	21,33
Mittlere Kern/Plasma-Relation:	0,136

"Alkoholiker" Gruppe III

Mittlere Zellschnittfläche:	200,09
Mittlere Kernschnittfläche:	29,36
Mittlere Kern/Plasma-Relation:	0,147

MITTELWERTE D. MITTL. MAX. LEBERZELL-
SCHNITTFLÄCHE (QUADRATMIKROMETER)

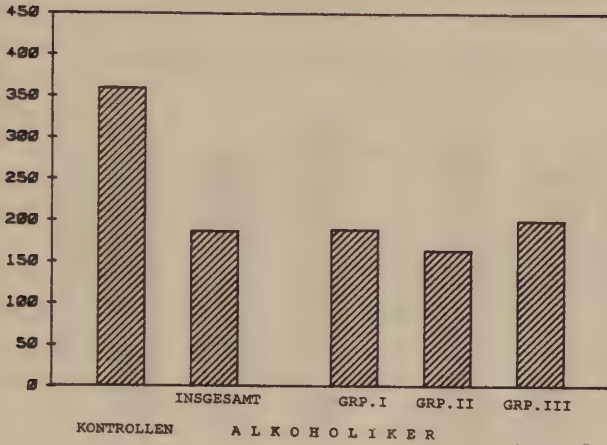


Abb. 3

MITTELWERTE D. MITTL. MAX. LEBERZELL-KERN-
SCHNITTFLÄCHE (QUADRATMIKROMETER)

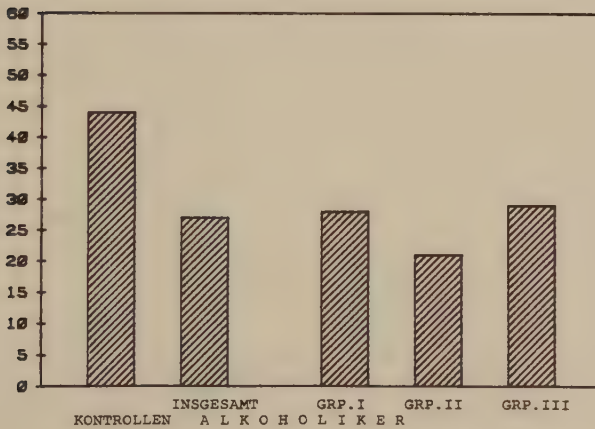


Abb. 4

MITTELWERTE D. MITTL. KERN/PLASMA-RELATION
DER LEBERZELLEN

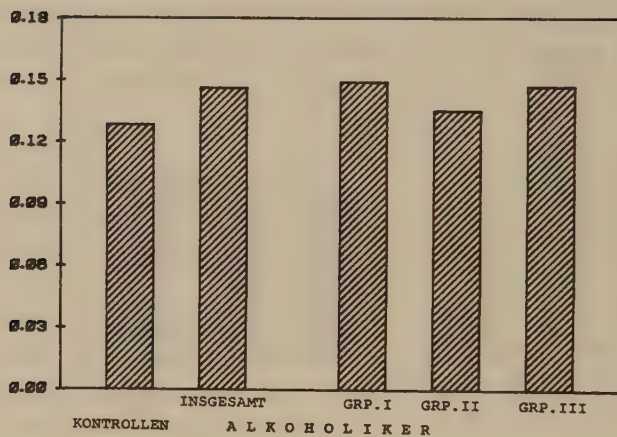


Abb. 5

Die Mittelwerte der Flächen von Leberparenchymzellen und ihren Zellkernen ergeben deutlich unterschiedliche Werte. Die Mittelwerte der Zellschnittflächen sind mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,1 % (hochsignifikant) bei "Alkoholikern" und "Kontrollen" verschieden:

Die Werte der "Alkoholiker" sind kleiner.

Die Mittelwerte der Kernflächen sind ebenfalls mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,1 % kleiner bei den "Alkoholikern" als bei den "Kontrollen".

Die Mittelwerte der Kern/Plasma-Relation der "Alkoholiker" liegen geringfügig über denen der "Kontrollen". Die Irrtumswahrscheinlichkeit beträgt in diesem Fall 0,3 %.

Die Aufspaltung der "Alkoholiker" gesamt in die Gruppen I - III bringt keine wesentliche Änderung gegenüber der Gesamtgruppe.

3. Verteilung

Die Verteilungen aller gemessenen Leberzellen, ihrer Kerne und ihrer Kern/Plasma-Relation, sowie die Verteilungen der Mittelwerte sind in den Abbildungen 6 - 17 dargestellt.

GROESSENVERTEILUNG ALLER GEMESSENEN LEBERZELLEN
ALKOHOLIKER.

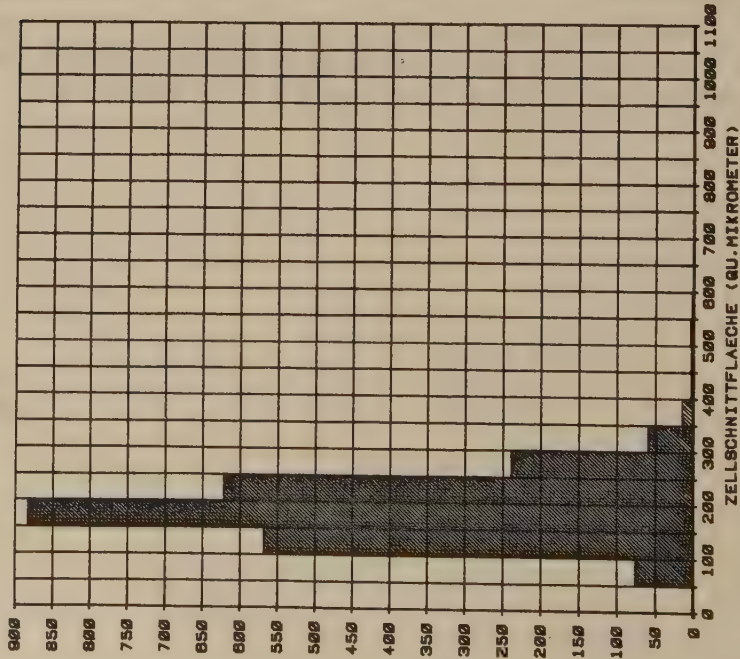


Abb. 6

GROESSENVERTEILUNG ALLER GEMESSENEN LEBERZELLEN
KONTROLLEN

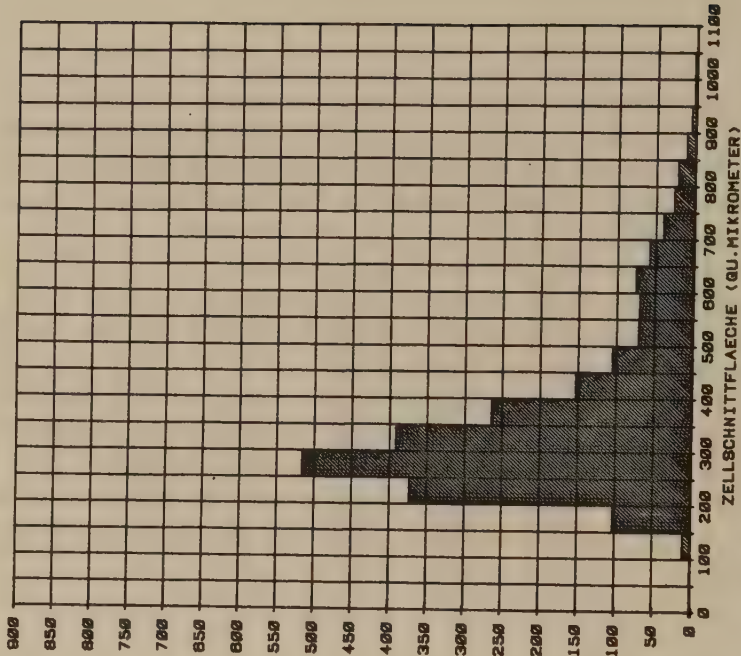


Abb. 7

ALKOHOLIKER

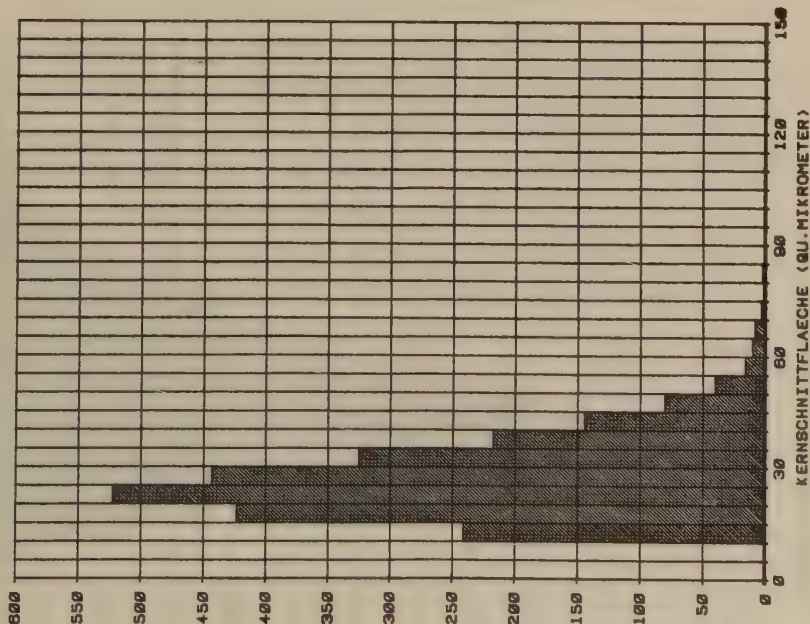


Abb. B

KONTROLLEN

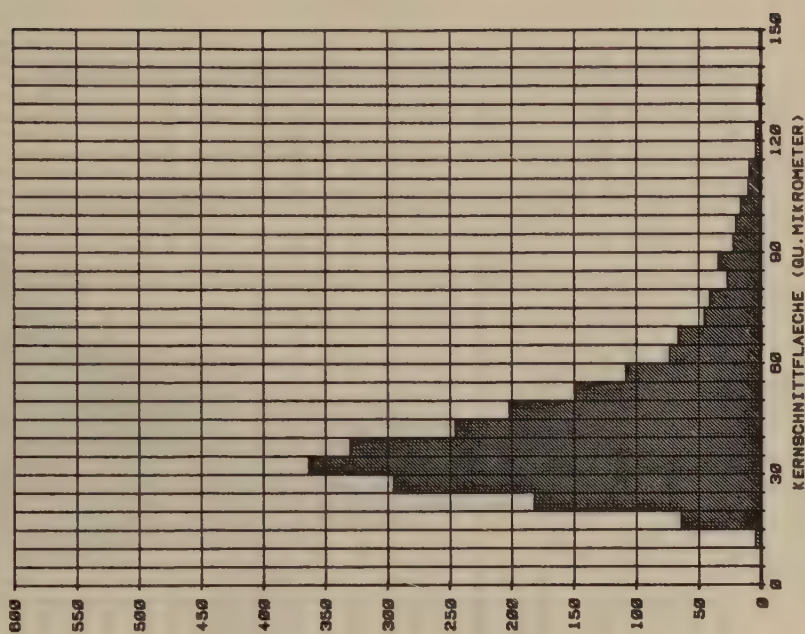


Abb. 9

VERTEILUNG D. KERN/PLASMA-RELATIONEN
ALLER GEMESENEN LEBERZELLEN

ALKOHOLIKER

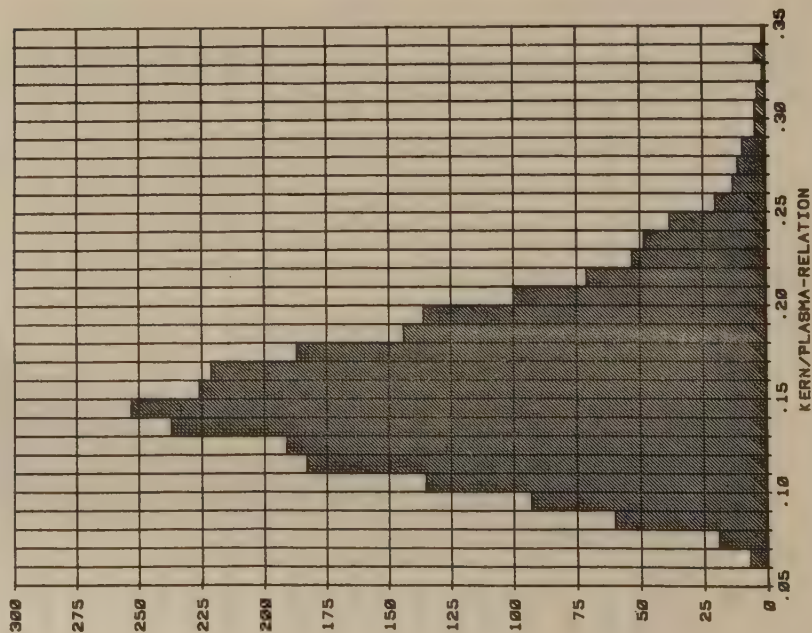


Abb. 10

VERTEILUNG D. KERN/PLASMA-RELATIONEN
ALLER GEMESENEN LEBERZELLEN

KONTROLLEN

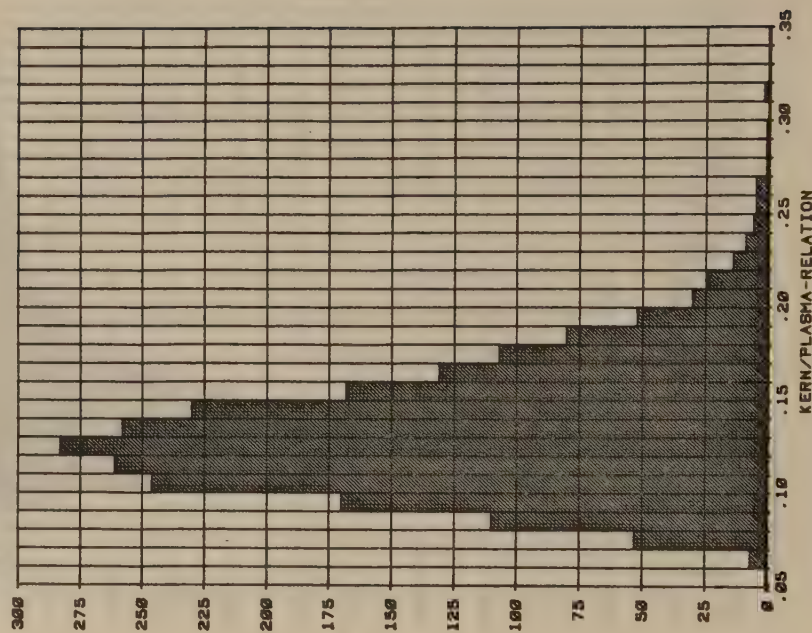


Abb. 11

VERTEILUNG D. MITTL. MAX. LEBERZELLSCHNITTFLAECHE
(QUADRATMIKROMETER)

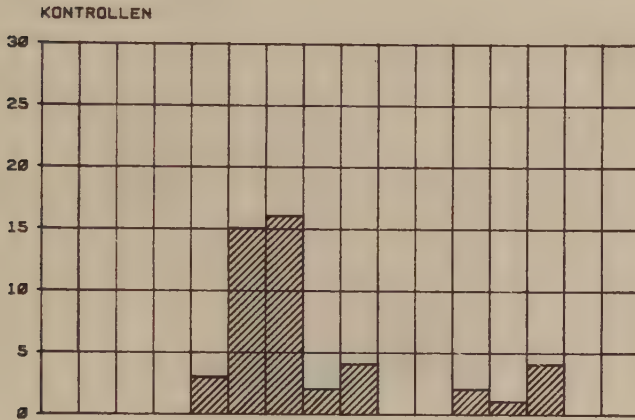


Abb. 12

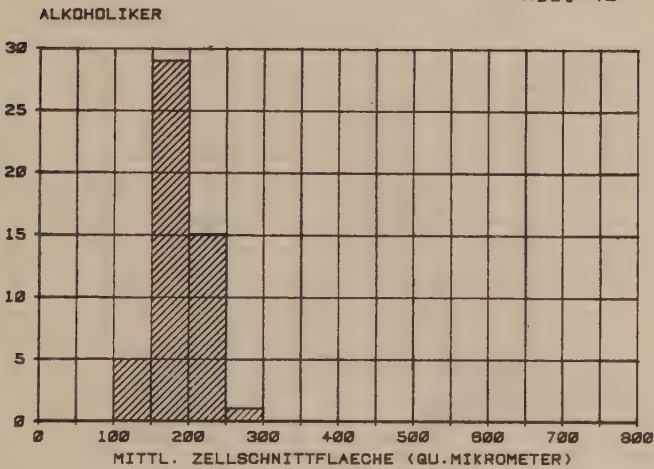


Abb. 13

VERTEILUNG DER MITTL. MAX. KERNSCHNITT
FLAECHEN (QUADRATMIKROMETER)

KONTROLLEN

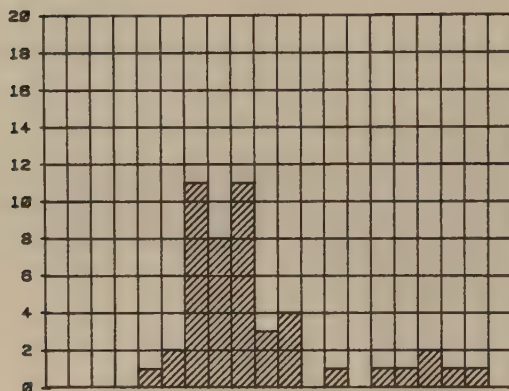


Abb. 14

ALKOHOLIKER

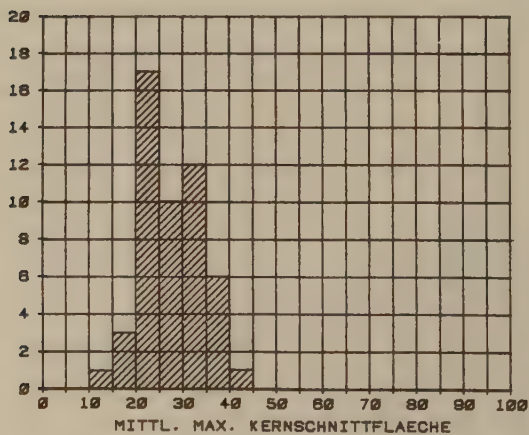


Abb. 15

VERTEILUNG DER MITTL. KERN/PLASMA-RELATION
DER LEBERZELLEN

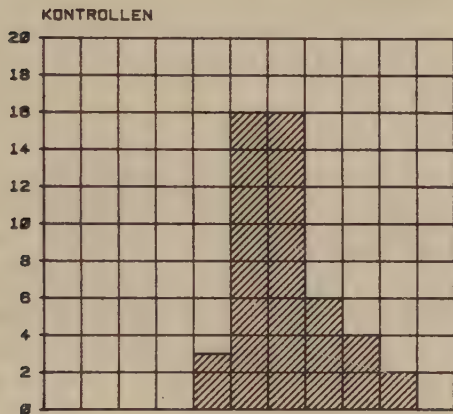


Abb. 16

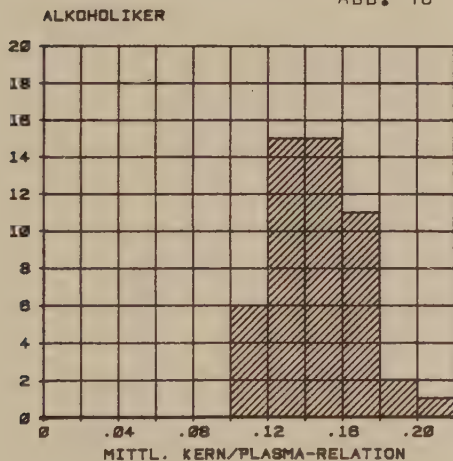


Abb. 17

II. Zusammenhänge

Zusammenhang zwischen mittleren Zell- und Kernschnittflächen bei "Alkoholikern" und "Kontrollen" sowie Korrelationen der erhaltenen Meßwerte mit

- Lebensalter
- Lebergewicht
- Erhaltenem Parenchym
- Bindegewebsanteil
- Fettanteil

Hierfür wird der zweiseitige t-Test für unverbundene Stichproben verwendet. SACHS (11)

Gefundene Korrelationen mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit α zwischen 5% und 1% werden als nicht ausreichend gesichert gewertet. Um eine gesicherte Korrelation annehmen zu können wird üblicherweise α 0,05% - 0,1% gefordert.

1. Zusammenhang zwischen den mittleren Zell- und Kern-
schnittflächen für "Alkoholiker" und "Kontrollen"

Der Korrelationskoeffizient liegt für "Alkoholiker" bei 0,775. Daraus folgt, daß ein Zusammenhang zwischen Zell- und Kernschnittflächen besteht: mit zunehmender mittlerer Zellschnittfläche nimmt die mittlere Kernschnittfläche ebenfalls zu.

Die Irrtumswahrscheinlichkeit liegt bei $>0,1\%$.

Der Korrelationskoeffizient für die "Kontrollen" beträgt 0,906. Auch bei den "Kontrollen" geht die Zunahme der Zellschnittflächen mit einer Vergrößerung der Kernschnittflächen einher.

Die Irrtumswahrscheinlichkeit liegt ebenfalls höher $0,1\%$.

Abbildung 18

ZUSAMMENHANG ZWISCHEN ZELL- UND KERN-SCHNITTFLÄCHE
LEBERZELLEN / ALKOHOLIKER (●) UND KONTROLLEN (○)

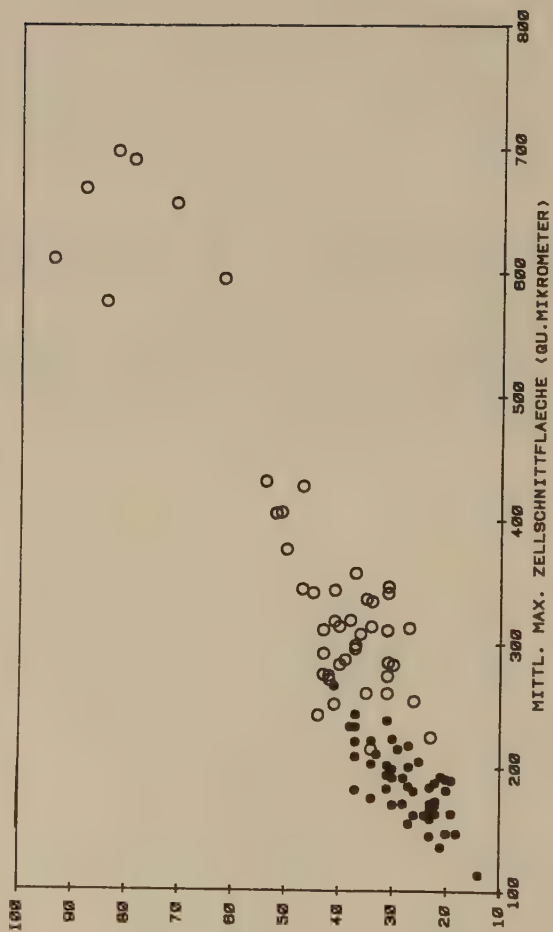


Abb. 18 a

ZUSAMMENHANG ZWISCHEN KERN/PLASMA-RELATION UND ZELLSCHNITTFLÄCHE
LEBERZELLEN / ALKOHOLIKER (●) UND KONTROLLEN (○)

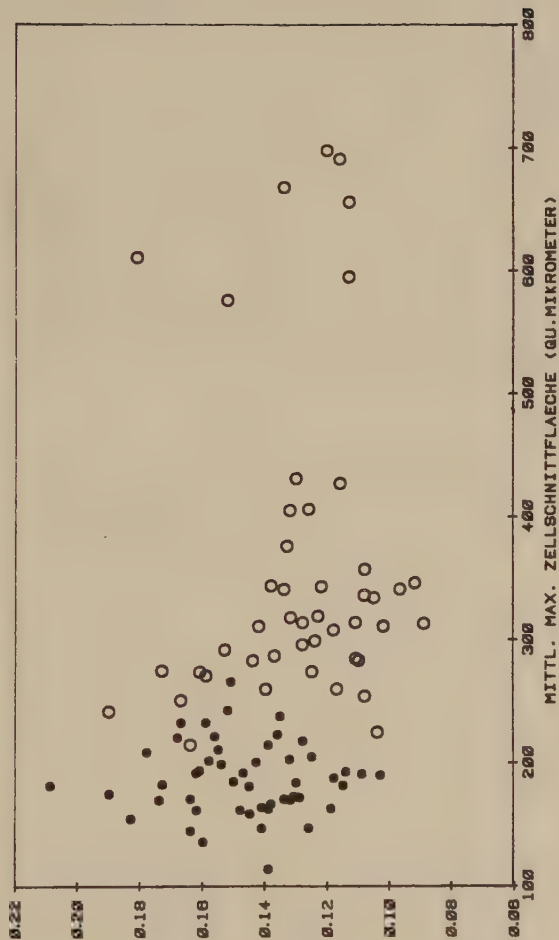


Abb. 18 b

2. Altersabhängigkeit von Zellgröße, Kerngröße und Kern/
Plasma-Relation für "Alkoholiker" und "Kontrollen"

Weder für die "Alkoholiker" noch für die "Kontrollen"
zeigte sich eine Korrelation der Meßwerte mit dem Alter.

Abbildungen 19 bis 21

MITTL. MAX. LEBERZELLSCHNITTFLAECHE (QU.-MIKROMETER) IN

ABHAENGISKEIT VOM LEBENSALTER

ALKOHOLIKER (●) UND KONTROLLEN (○)

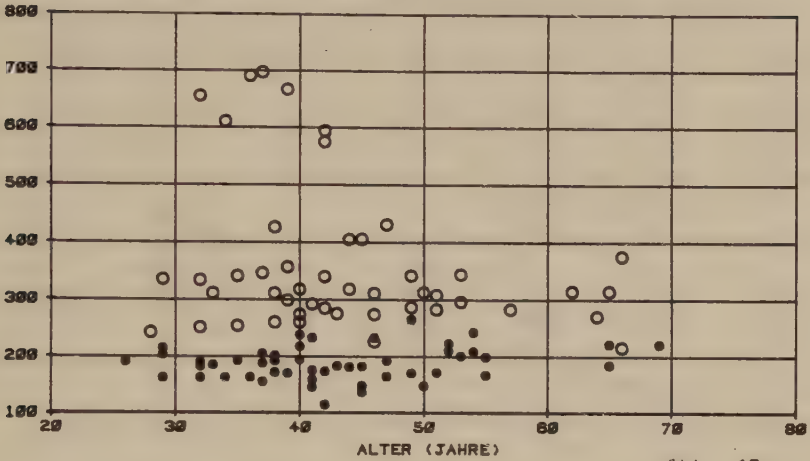


Abb. 19

MITTL. MAX. LEBERZELL-KERN-SCHNITTFLAECHE (QU.-MIKROMETER)

IN ABHAENGISKEIT VOM LEBENSALTER

ALKOHOLIKER (●) UND KONTROLLEN (○)

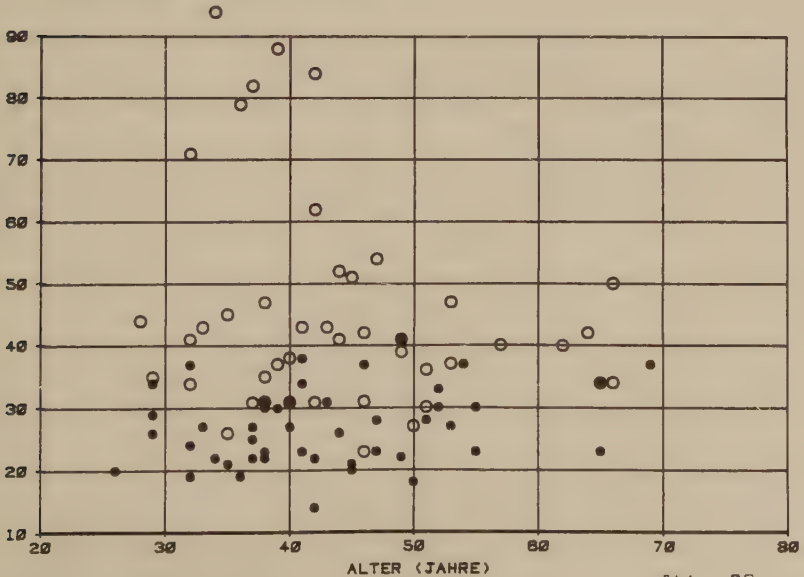


Abb. 20

MITTL. KERN/PLASMA-RELATION IN ABHÄNGIGKEIT VOM LEBENSALTER

ALKOHOLIKER (●) UND KONTROLLEN (○)

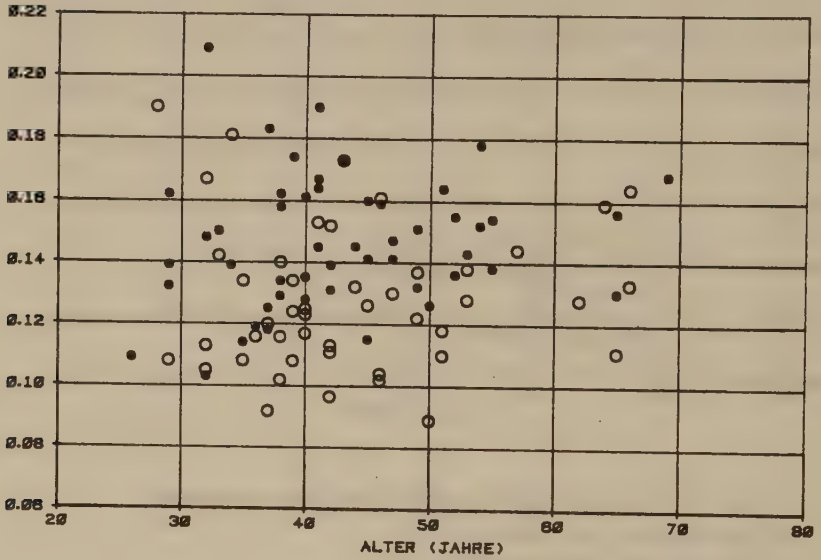


Abb. 21

3. Zusammenhang zwischen Lebergewicht und den gefundenen
Meßwerten für "Alkoholiker" und "Kontrollen"

Es läßt sich keine Korrelation nachweisen, weder für die
"Alkoholiker", noch für die "Kontrollen".

4. Zusammenhang zwischen Lebergewicht und Anteil an erhaltenem Parenchym % für "Alkoholiker"

Der Korrelationskoeffizient beträgt $-0,416$, die Irrtumswahrscheinlichkeit 1% .

Im Rahmen dieser Irrtumswahrscheinlichkeit, die für eine gesicherte Korrelation nicht ausreicht, kann folgender Zusammenhang festgestellt werden: Mit zunehmendem Lebergewicht nimmt das erhaltene Parenchym ab.

Abbildung 22

Zusammenhang zwischen Lebergewicht und prozentualem Fettanteil für "Alkoholiker"

Der Korrelationskoeffizient liegt bei $0,465$, die Irrtumswahrscheinlichkeit bei $0,1\%$. Je größer das Lebergewicht gemessen wird, desto mehr an prozentualem Fettanteil enthält sie.

Abbildung 23

Zusammenhang zwischen Lebergewicht und Bindegewebsanteil % für "Alkoholiker"

Es konnte keine Abhängigkeit des Lebergewichts vom Bindegewebsanteil festgestellt werden.

Abbildung 24

ZUSAMMENHANG ZWISCHEN LEBERGEWICHT (GRAMM) UND ANTEIL AN
ERHALTENEM LEBERPARENCHYM (%) / ALKOHOLIKER

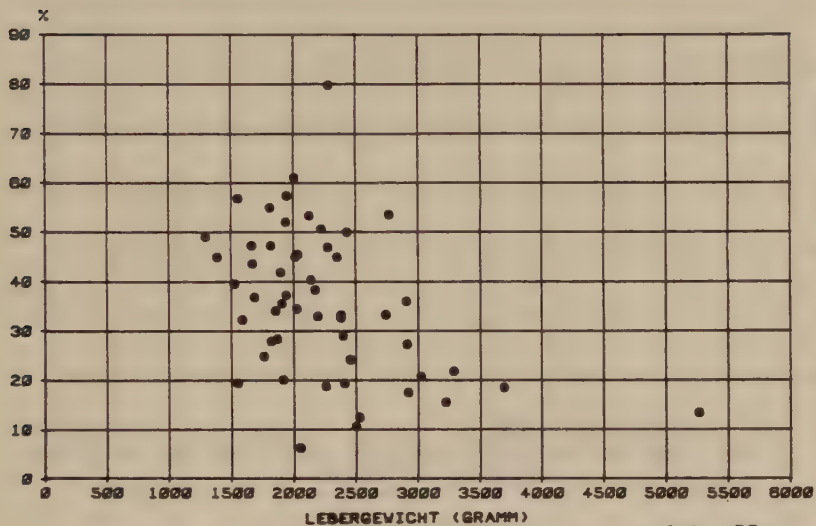


Abb. 22

ZUSAMMENHANG ZWISCHEN LEBERGEWICHT (GRAMM) UND PROZENTUALEM
FETTANTEIL DES LEBERGEWEBES / ALKOHOLIKER

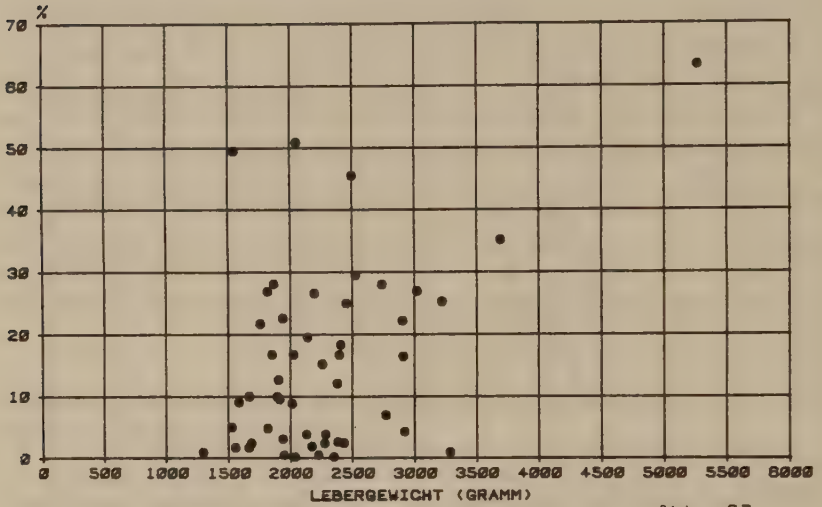


Abb. 23

ZUSAMMENHANG ZWISCHEN LEBERGEWICHT (GRAMM) UND PROZENTUALEM
BINDEGEWEBSANTEIL DES LEBERGEWEBES / ALKOHOLIKER

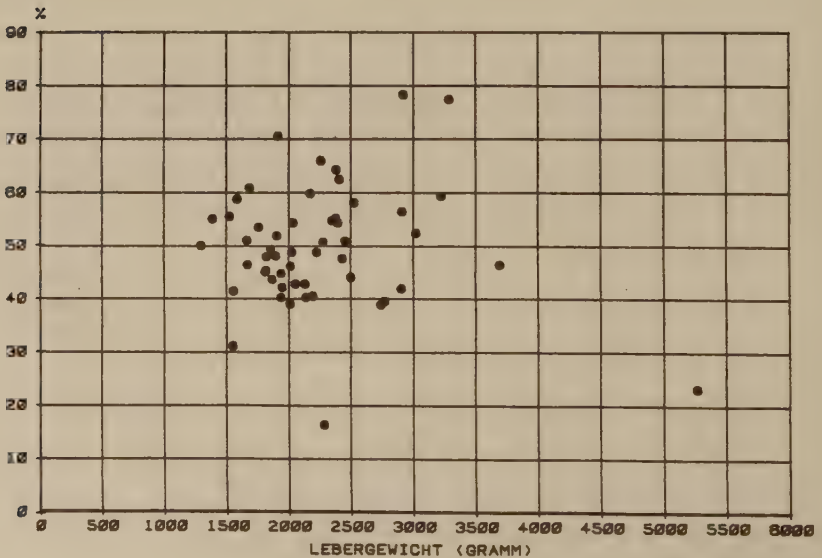


Abb. 24

5. Zusammenhang zwischen erhaltenem Leberparenchym %
und den gefundenen Meßwerten für "Alkoholiker"

Es konnte lediglich eine Korrelation zwischen Leberparenchym und mittlerer Kernschnittfläche festgestellt werden. Der Korrelationskoeffizient beträgt 0,430, die Irrtumswahrscheinlichkeit liegt bei fast 0,1 %.

Abbildungen 25 bis 27

ZUSAMMENHANG ZWISCHEN ERHALTENEM LEBERPARENCHYM (%)
UND MITTL. MAX. LEBERZELLSCHNITTFLAECHE (QU.MIKROMETER)
ALKOHOLIKER

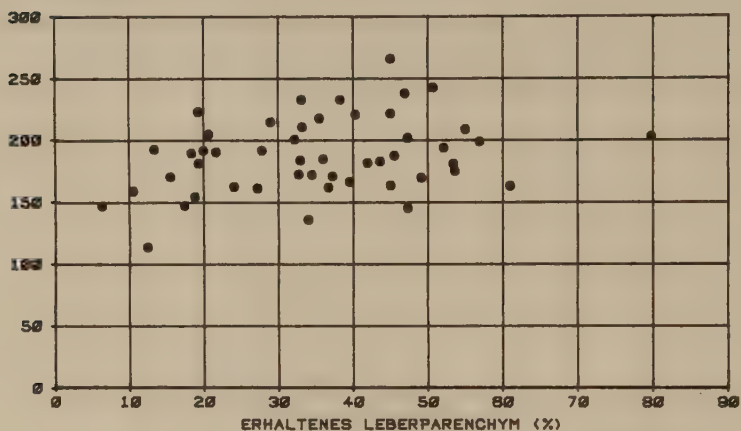


Abb. 25

ZUSAMMENHANG ZWISCHEN ERHALTENEM LEBERPARENCHYM (%) UND
MITTL. MAX. KERNSCHNITTFLAECHE D. LEBERZELLEN (QU.MIKROMETER)
ALKOHOLIKER

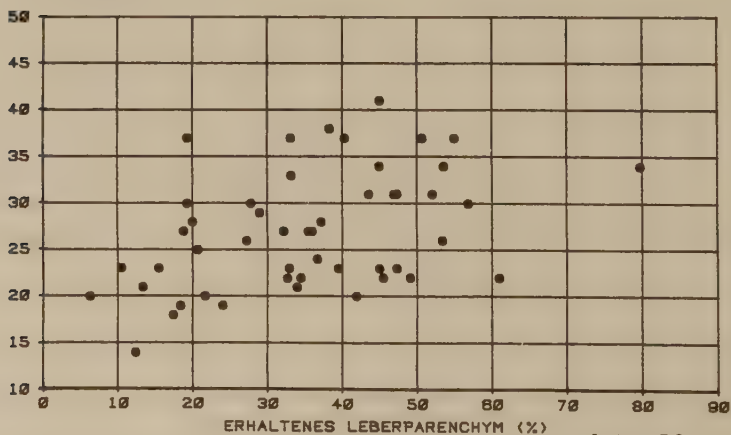


Abb. 26

ZUSAMMENHANG ZWISCHEN ERHALTENEM LEBERPARENCHYM (%) UND
MITTL. KERN/PLASMA-RELATION DER LEBERZELLEN / ALKOHOLIKER

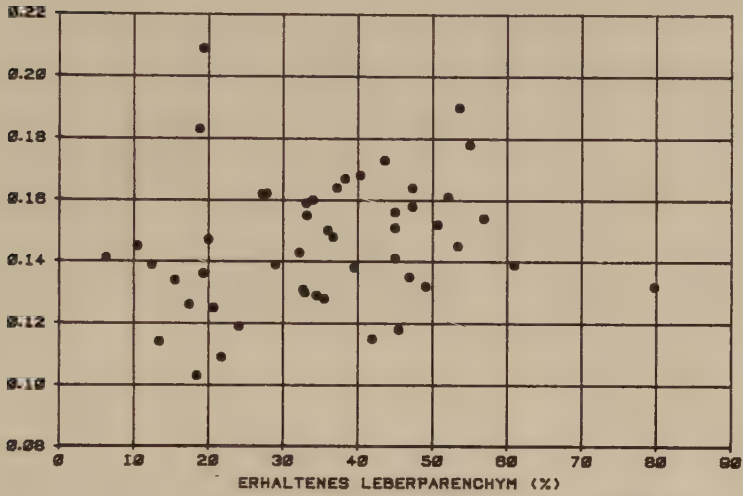


Abb. 27

6. Zusammenhang zwischen Bindegewebsanteil % und den
gefundenen Meßwerten für "Alkoholiker"

Es besteht keine Abhängigkeit des Bindegewebsanteils von
Zellschnittflächen, Kernschnittflächen und Kern/Plasma-
Relation.

Abbildungen 28 bis 30

ZUSAMMENHANG ZWISCHEN LEBERBINDEGEWEBSANTEIL (%) UND
MITTL. MAX. LEBERZELL-SCHNITTFLAECHE (QU-MIKROMETER)

ALKOHOLIKER

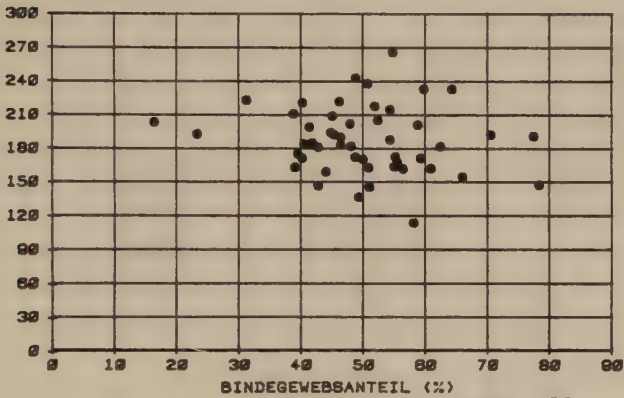


Abb. 28

ZUSAMMENHANG ZWISCHEN LEBERBINDEGEWEBSANTEIL (%) UND
MITTL. MAX. LEBERZELL-KERN-SCHNITTFLAECHE (QU-MIKROMETER)

ALKOHOLIKER

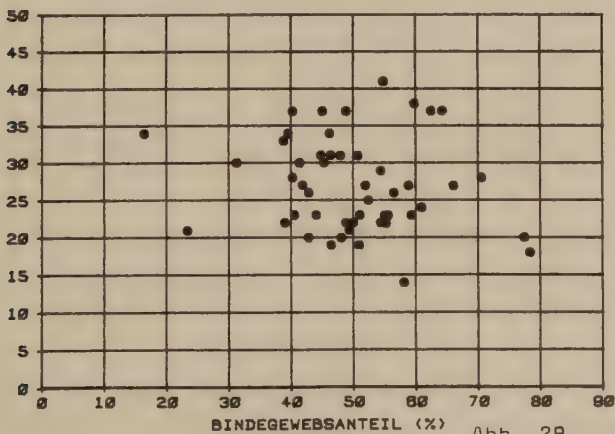


Abb. 29

ZUSAMMENHANG ZWISCHEN LEBERBINDEGEWEBSANTEIL (%) UND
MITTL. KERN/PLASMA-RELATION DER LEBERZELLEN

ALKOHLIKER

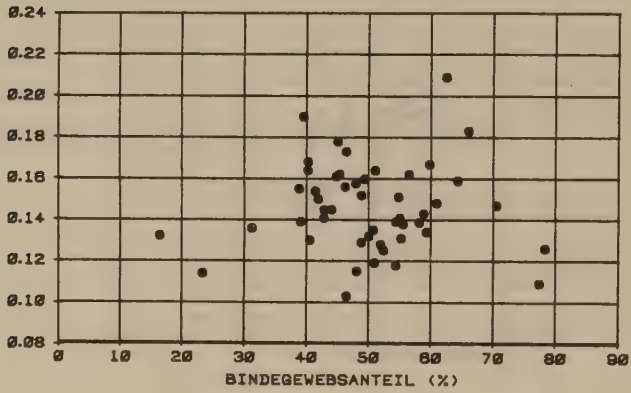


Abb. 30

7. Zusammenhang zwischen Fettanteil % und den gefundenen
Meßwerten für "Alkoholiker"

Es konnte keine Korrelation mit den Zellschnittflächen und der Kern/Plasma-Relation festgestellt werden. Lediglich die Kernschnittflächen scheinen mit einem negativen Korrelationskoeffizienten von $-0,324$ und einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % mit zunehmendem Fettanteil abzunehmen. Dieser Befund kann allerdings nicht als gesichert angesehen werden.

Abbildungen 31 bis 33

ZUSAMMENHANG ZWISCHEN FETTANTEIL D. LEBERGEWEBES (%) UND
MITTL. MAX. LEBERZELLSCHNITTFLAECHE (QU.MIKROMETER) / ALKOHOLIKER

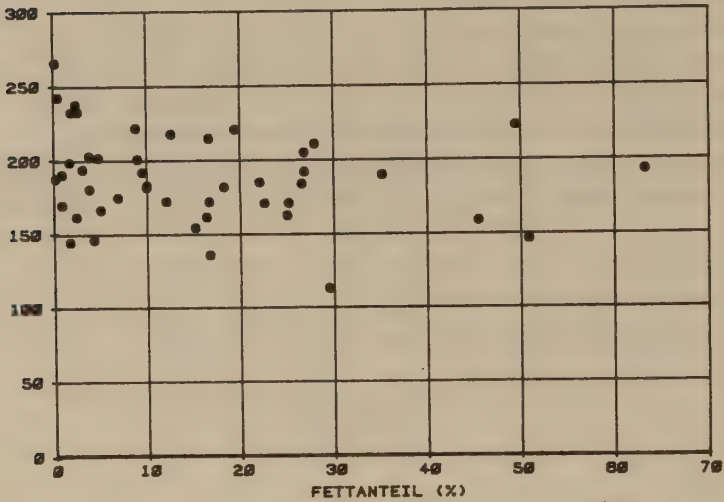


Abb. 31

ZUSAMMENHANG ZWISCHEN FETTANTEIL D. LEBERGEWEBES (%) UND
MITTL. MAX. LEBERZELL-KERN-SCHNITTFLAECHE (QU.MIKROMETER)
ALKOHOLIKER

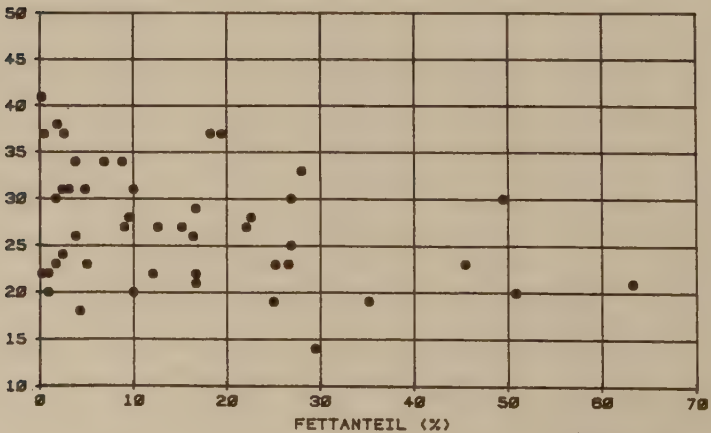


Abb. 32

ZUSAMMENHANG ZWISCHEN FETTANTEIL D. LEBERGEWEBES (%) UND
MITTL. KERN/PLASMA-RELATION D. LEBERZELLEN / ALKOHOLIKER

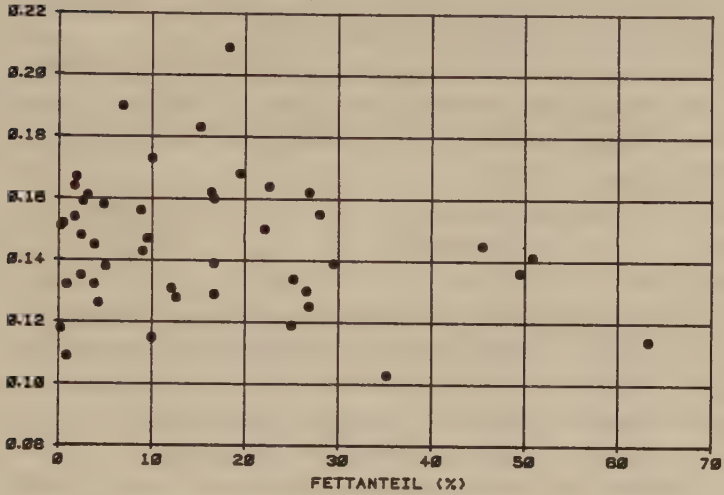


Abb. 33

E. DISKUSSION

1. Kriterien für die Auswahl der Leberpräparate und ihre Einteilung in vier Untersuchungsgruppen

Die Zuordnung zur Gruppe der "Alkoholiker" erfolgte nach dem mikroskopischen Leberbefund. Nach FEUERLEIN (4) wurden aus den "Alkoholikern" gesamt folgende Untergruppen gebildet:

Gruppe I = Fettleber

Gruppe II = Fettzirrhose

Gruppe III = Zirrhose

Jede Gruppe repräsentiert einen histologisch gesicherten alkoholbedingten Leberschaden unterschiedlich schwerer Ausprägung. Die zur Gruppe II = Fettzirrhose gehörenden Präparate entsprechen dabei am ehesten dem Zustand nach akuter Alkohol-Hepatitis mit beginnender Sklerosierung.

Die Zuordnung der oben genannten Zellschäden zum Alkoholkonsumverhalten der untersuchten Gruppen ist im Rahmen dieser Arbeit schwer zu realisieren, da anamnestische Angaben über Art, Dauer und Ausprägung einer durchgemachten Alkoholkrankheit für den Einzelnen nicht sicher erhoben werden können. Die Alkoholanamnese beschränkt sich auf die im Polizeibericht vorliegenden Angaben.

Der Kontrollgruppe zugeordnet wurden Präparate, bei denen sich histologisch keine Leberzellschäden nachweisen ließen. Auch in dieser Gruppe wurden, soweit möglich, anamnestische Angaben berücksichtigt: Der Polizeibericht enthielt keine Hinweise auf das Vorliegen eines chronischen Alkoholabusus.

2. Meßverfahren

Eine gewissen Ungenauigkeit liegt auch im Meßverfahren:

- durch die Dicke der Stiftspitze, mit der die Zelle nachgezeichnet wird
- durch manuelle Unsicherheit

Für die Messungen wurden Zellen ausgewählt, deren Grenzen gut sichtbar waren. Da sich die Zellgrenzen, besonders die des Zellkerns, bei zu starker oder zu schwacher Anfärbung nicht mehr sicher ausmachen lassen, wurden extrem stark oder schwach gefärbte Zellen nicht erfaßt.

Besonders schwierig zu erkennen waren die degenerativ veränderten Zellen der "Alkoholiker", die Fettvakuolen enthielten. Diese durch die Präparation entstehenden leeren Bezirke lassen vor allem die Zellkerngrenzen undeutlich werden.

Der jeweils größte Umfang von Zelle und Zellkern wurde bei einer Schnittdicke von $5\ \mu$ durch ständiges Drehen der Mikrometerschraube dargestellt und die Schnittfläche durch Umfahren der Zelle, bzw. des Kerns, gemessen.

3. Ergebnisse der Auswertung

Die Untersuchungen dieser Arbeit haben folgende Ergebnisse erbracht:

1. Die alkoholgeschädigten Leberzellen und ihre Kerne schrumpfen unter weitgehender Beibehaltung ihrer Kern/Plasma-Relation, wenn sie mit den entsprechenden Werten der Kontrollgruppe verglichen werden.
2. Das Lebensalter der untersuchten "Alkoholiker" und "Kontrollen" spielt für die Größe der Zellschnittflächen, Kernschnittflächen und ihrer Relation keine Rolle. Die Altersverteilung beider Gruppen lag in einer vergleichbaren Größenordnung. Die gefundenen alkoholbedingten Leberzellveränderungen sind somit unabhängig vom Lebensalter auf toxischpathologische Einflüsse zurückzuführen.
3. Das Lebergewicht läßt ebenfalls keinen Zusammenhang mit den gefundenen Meßwerten erkennen, weder bei den "Alkoholikern", noch bei den "Kontrollen".
4. Zwischen Lebergewicht und prozentualem Fettanteil der Leber besteht eine gesicherte positive Korrelation. Dies bestätigt den makroskopischen Befund der Fettleber, der in B IV beschrieben wurde.
Zwischen Lebergewicht und prozentualem Parenchymanteil besteht eine schwache negative Korrelation. Dies legt die Annahme nahe, daß in der alkoholischen Fettleber die fettig degenerierten Zellen die Gesamtpopulation der intakten Parenchymzellen vermindern.
Zwischen Lebergewicht und prozentualem Bindegewebsanteil der Leber konnte kein Zusammenhang festgestellt werden.
5. Die Abhängigkeit der gefundenen Meßwerte vom erhaltenen Parenchym weist lediglich für die Kernschnittflächen eine gesicherte positive Korrelation auf. Je mehr intaktes Parenchym die Leber aufweist, desto häufiger finden sich Kerne, die eine Tendenz zu normaler Größe

aufweisen.

Der Anteil der bindegewebigen Durchsetzung der Alkoholikerleber und ihr Fettanteil lassen keinen gesicherten Zusammenhang mit Zell- und Kernschnittflächen und ihrer Kern/Plasma-Relation erkennen.

F. ZUSAMMENFASSUNG

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Überprüfung der Frage nach einer Veränderung der Fläche der Leberparenchymzellen und ihrer Kerne, sowie der Kern/Plasma-Relation bei chronischem Alkoholabusus.

Zu diesem Zweck wurden histologische Präparate von Lebergewebe von 50 "Kontrollen" und 50 "Alkoholikern" aus dem Sektionsgut des Institutes für Rechtsmedizin der Universität München angefertigt. Nach dem histologischen Leberbefund wurden die "Alkoholiker" in drei Gruppen eingeteilt:

Gruppe I = Fettleber

Gruppe II = Fettzirrhose

Gruppe III = Zirrhose

Mit Hilfe eines optomanuellen Verfahrens wurden die Flächen von Zellen und Zellkernen mikroskopisch vermessen.

Die Auswertung führte zu folgenden Ergebnissen:

- Beobachtet wurde eine signifikante Schrumpfung der Alkoholikerzellen und ihrer Kerne gegenüber den Kontrollzellen um ca. den Faktor 2 bei weitgehend gleichbleibender Kern/Plasma-Relation.
- Lebensalter sowie Lebergewicht spielen für die Größe der gemessenen Parameter keine Rolle.
- Das Lebergewicht nimmt mit dem Umfang der fettigen Degeneration einer alkoholgeschädigten Leber zu.
- Das erhaltene Parenchym der Alkoholleber zeigt eine Größenzunahme der Kernschnittflächen.

G. LITERATURVERZEICHNIS

1. BUCHER, O. Zytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen
9. Auflage, 1977
Hans Huber Verlag, Bern
2. BUDDECKE, E. Grundriß der Biochemie
5. Auflage, 1977
Verlag de Gruyter, Berlin
3. EDER, M. Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie und Pathologischen Anatomie
GEDIGK, P.
30. Auflage, 1977
Springer Verlag, Berlin
4. FEUERLEIN, W. Alkoholismus-Mißbrauch und Abhängigkeit
2. Auflage, 1979
Thieme Verlag, Stuttgart
5. GEROK, W. Alkohol und Leber
1971
Schattauer Verlag, Stuttgart
6. FRICK, H. Anatomie Band II
LEONHARDT, D.
2. Auflage, 1980
STARCK, D.
Thieme Verlag, Stuttgart
7. LEEVY, C.M. Alkohol-Hepatitis
KANAGASUNDARAM, N.
in: Tempo medical, 8, 1981
Verlag Tempo medical,
München

8. LIEBER, C.S. Metabolism of ethynol
in: Metabolic aspects of
alcoholism
University Park Press,
1977
Baltimore, USA
9. LÜDERS, C.J. Pathologische Anatomie und
Morphogenese der Fettleber
und Fettzirrhose
in: Der Kassenarzt, 21
1981
10. ROTTER, W. Lehrbuch der Pathologie II
2. Auflage, 1978
UTB Schattauer Verlag,
Stuttgart
11. SCHMIDBAUER, W. Handbuch der Rauschdrogen
VOM SCHEIDT, J. Fischer Verlag, Frankfurt
1976
12. SACHS, L. Statistische Auswertungs-
methoden
2. Auflage, 1969
Springer Verlag, Berlin
13. TESCHKE, R. Leberschäden durch Alkohol
1. Auflage, 1980
Thieme Verlag, Stuttgart
14. TESCHKE, R Alkohol und Organschäden
LIEBER, C.S. 1. Auflage, 1981
Verlag G. Witzstrock

Herrn Prof. Dr. med. W. Spann danke ich für die Überlassung des Themas, Herrn Dr. med. Schuck und Herrn cand. med. Weikert für die freundliche Betreuung, Frau Schmitt und allen Mitarbeitern des Hauses für die stets hilfreiche Unterstützung.

LEBENS LAUF

Name: Annette-Ramona Rall
Geburtsdatum: 28.11.1952
Geburtsort: Stuttgart
Vater: Dr. med. Wolfgang Rall
Mutter: Ingeborg Rall, geb. Pfisterer

Schulbildung

1959 - 1963 Prag-Volksschule, Stuttgart
1963 - 1971 Ev. Mörike-Gymnasium, Stuttgart
1971 Abitur
1972 - 1976 Biologiestudium an den Universitäten
von Graz (Österreich), Hohenheim und
Tübingen
1977 - 1980 Medizinstudium an der MNH Ulm
1979 Physikum
1980 1. Staatsexamen
1980 - 1982 Medizinstudium an der LMU München

